

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT
EINER AKTIVEN PRAEMUNISIERUNG AUF
WUNDINFEKTIONEN**

Andreas Pospischil

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554611_0072

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin des Fachbereichs

Tiermedizin der Universität München

Vorstand : Prof. Dr. Dr. h.c. A. Mayr

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT
EINER AKTIVEN PRAEMUNISIERUNG AUF
WUNDINFEKTIONEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Andreas Pospischil

aus Wien

München 1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität
München



Dekan : Prof. Dr. B. Vollmerhaus
Referent : Prof. Dr. Dr.h.c. A. Mayr
Korreferent : Prof. Dr. H. Schebitz

Tag der Promotion : 30. Juli 1976

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Schrifttum</u>	3
2.1. <u>Definition und Begriffsbestimmung der Wund- infektion</u>	3
2.2. <u>Heilung einer nichtinfizierten Wunde</u>	5
2.3. <u>Wundheilungsstörungen</u>	9
2.3.1. Aseptische Wundheilungsstörungen	10
2.3.2. Wundinfektionen	14
Art der Wundinfektion	14
Erreger von Wundinfektionen	17
Folgen von Wundinfektionen	23
2.4. <u>Bekämpfung von Wundinfektionen</u>	26
2.4.1. <u>Spezifische Bekämpfung</u>	26
Antibiotika	26
Chemotherapeutika	26
Aktive und passive Schutzimpfung	31
2.4.2. <u>Unspezifische Bekämpfung</u>	33
Grundlagen	33
Asepsis	34
Symptomatische Maßnahmen	36
<u>Steigerung der unspezifischen Infektabwehr (Praemunisierung)</u>	38
Allgemeines	38
Kurzfristige medikamentelle Beeinflussung der unspezifischen Infektabwehr	43
Stimulierung der Phagozytose	44
Induktion der Bildung von endogenem Inter- feron	45
Aktivitätserhöhung der Lymphozyten	52
Stimulierung humoraler Resistenzfaktoren	53
Stimulierung komplexer Abwehrmechanismen	53

	Seite
3. <u>Eigene Untersuchungen</u>	56
3.1. <u>Material und Methoden</u>	56
3.1.1. Versuchstiere	56
3.1.2. Art und Technik der Wundsetzung	57
3.1.3. Bestrahlung der Wunden	59
3.1.4. Künstliche Infektion der Wunden	61
3.1.5. Bewertungskriterien der Wundheilung	62
3.1.6. Aktive Praemunisierung	64
3.1.7. Messung der Phagozytoseaktivität	66
3.1.8. Messung der Interferonbildung	68
4. <u>Versuche und Ergebnisse</u>	71
4.1. Verlauf der Wundheilung ohne Belastung mit und ohne Praemunisierung	71
4.2. Verlauf der Wundheilung nach Bestrahlung mit und ohne Praemunisierung	76
4.3. Verlauf der Wundheilung nach künstlicher Infektion mit und ohne Praemunisierung	81
4.4. Wirksamkeit einer aktiven Praemunisierung auf die Phagozytoserate	87
4.5. Wirksamkeit einer aktiven Praemunisierung auf die Bildung von endogenem Interferon	89
5. <u>Besprechung der Ergebnisse</u>	94
6. <u>Zusammenfassung</u>	97
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	99

1. Einleitung

Infektiöse Wundheilungsstörungen stellen trotz aller Fortschritte in der Infektionsmedizin ein ernstes Problem dar. Das gilt in gleichem Maße für Infektionen in Zusammenhang mit akzidentellen Verletzungen, beliebiger Ursache, wie für intra - und postoperative Wundinfektionen. Heute scheinen postoperative Komplikationen durch endemische Krankenhausinfektionen mit opportunistischen und resistenten Erregern häufiger aufzutreten. Unter nicht optimalen Bedingungen, z.B. in Katastrophen -, Not - und Kriegszeiten haben dagegen Wundinfektionen nach Verletzungen eine weitaus größere Bedeutung.

Die Chemotherapie von Wundinfektionen orientiert sich überwiegend an der Tatsache, daß Bakterien die wichtigsten und gefährlichsten Erreger darstellen. Bezüglich akuter, lebensgefährlicher Bedrohung stehen sie natürlich an erster Stelle (Toxine, Sepsis), man sollte aber daneben Pilz - und chemotherapieresistente Virusinfektionen nicht vergessen und vor allem nicht unterschätzen. Sie begünstigen als Basisinfektionen nicht nur das Angehen bakterieller Infektionen, sondern komplizieren über synergistische und antagonistische Wechselwirkungen im Rahmen von Mischinfektionen ganz allgemein den Verlauf einer Wundinfektion. Trotz gezielter Anwendung der Chemotherapie nimmt die Zahl der Wundinfektionen zu (23), so daß es sinnvoll ist, an der Entwicklung weiterer Methoden zur Prophylaxe und Therapie von Wundinfektionen zu arbeiten (66).

Aufgabe vorliegender Arbeit ist es, zu untersuchen, ob der Verlauf von Wundinfektionen über eine aktive Praemunisierung beeinflußt werden kann. Unter Praemunität versteht man nach Mayr den Zustand einer

kurzzeitig erhöhten, nicht antigenspezifischen Infektabwehr (65).

Praemunität beruht auf einer Steigerung der unspezifischen Resistenz, einer Aktivierung des lymphopoesitischen Zellsystems und kommt durch endogene oder exogene Stimulierung einer Vielzahl unterschiedlicher Infektabwehr - Mechanismen zustande. Sie entwickelt sich innerhalb weniger Stunden und hält nur kurze Zeit an, in der Regel einige Tage. Außer einem Trainingseffekt bleibt nach dem Absinken der erhöhten Körperfunktionen keine spezifische Gedächtnisreaktion zurück.

Praemunität führt zu einer unspezifischen, hyperergischen Reaktion der Infektabwehr, die Neuinfektionen in ihrer Entstehung und Ausbreitung verhindern und vorhandene Infektionen heilen oder günstig beeinflussen kann. Nach dem bisherigen Wissensstand handelt es sich dabei funktionell im wesentlichen um eine gesteigerte Phagozytose, eine erhöhte Aktivität der Lymphozyten, eine Induktion der Bildung von endogenem Interferon und eine Stimulierung humoraler Faktoren, besonders Komplement und IgM - Antikörper.

Praemunität wird auf natürliche Weise bei der Auseinandersetzung mit einer Infektion erworben. Die medikamentelle, d.h. künstliche Erzeugung einer Praemunität bezeichnet man als Praemunisierung.

2. Schrifttum

2.1. Definition und Begriffsbestimmung der Wundinfektion

Nach Kitt (49) versteht man unter " Wunde " eine durch mechanische Einwirkung gesetzte Zusammenhangstrennung des Gewebes unter Substanzverlust. Schebitz und Brass (90) differenzieren weiter auf: " Die Wunde kann die Haut oder Schleimhaut alleine betreffen (einfache Wunde), eine erhebliche Tiefenausdehnung haben (tiefe Wunde), eventuell auch einen Hohlraum erreichen (penetrierende Wunde). "

Man kann Wunden nach den verschiedensten Gesichtspunkten einteilen bzw. klassifizieren, zum Beispiel nach dem vorwiegend betroffenen Gewebe (Muskel-, Haut-, Sehnenwunden usw.), nach der Ursache (Schnitt-, Stich-, Biß-, Ätz-, Brandwunden) oder nach der Lokalisation (Lid-, Vulva-, Gliedmaßenwunden).

Als Kriterien einer Wunde gelten: Zusammenhangstrennung, Blutung, Schmerz und Funktionsausfall.

Akzidentelle oder Gelegenheitswunden entstehen durch eine zufällige, gewaltsame Durchtrennung von Gewebe. Sie sind stets als verunreinigt anzusehen. Operationswunden sind dagegen im allgemeinen nicht verunreinigt und unter Berücksichtigung einer optimalen Wundbehandlung und Wundheilung angelegt (8).

Unter einer Infektion (lat. *inficere* = hineinbringen) oder Ansteckung versteht man nach Mayr das aktive oder passive Eindringen von pathogenen Mikroorganismen in einen Makroorganismus, dem eine Haftung und Vermehrung folgt (61). Sinngemäß läßt sich daraus ableiten: Unter Wundinfektion versteht man das aktive oder passive Eindringen

von Erregern in ein durch mechanische Zusammenhangstrennung zerstörtes Gewebe eines Makroorganismus mit nachfolgender Haftung und Vermehrung.

Klinisch kommt es im örtlichen Bereich der Wunde zunächst zu den klassischen Symptomen der lokalen Entzündung, wie Hyperämie, Schwellung, Rötung, Temperaturanstieg und Schmerzhaftigkeit infolge erhöhter Gewebsspannung (42). Im allgemeinen trifft man bakterielle Infektionen an. Man unterscheidet zwischen Mono- und Polyinfektionen, wobei Mischinfektionen mit dem Vorherrschen eines bestimmten Erregers meist überwiegen. Sind sowohl pyogene als auch anaerobe oder toxinbildende Erreger nachgewiesen, so spricht man nach Hellner von einer zusammengesetzten Mischinfektion (42).

2.2. Heilung einer nichtinfizierten Wunde

Wundheilung ist die natürliche Wiederherstellung der geweblichen Kontinuität (49). Nach Frei (20) ist die " Wundheilung bei Zusammenhangstrennungen der äußeren Haut ein Beispiel für die Kombination von Regeneration und Reparation, " wobei Regeneration das Wachstum von Zellen als Ersatz für verlorengegangene Zellen beinhaltet. Die nachwachsenden Zellen können in Struktur und Funktion den verlorengegangenen gleichen, sodaß nach Abschluß der Regenerationsvorgänge die Ausgangssituation wieder erreicht wird. Bei Reparation wachsen nach einem Substanzverlust Zellen nach, die den verlorengegangenen in Struktur und Funktion nicht entsprechen. Das entstehende Ersatzgewebe ist funktionell minderwertig.

Morphologisch läuft die Wundheilung in 3 Phasen ab (Abb. 1):

1. Exsudations- oder Entzündungsphase,
2. Proliferationsphase,
3. Regenerations- oder Organisationsphase.

Unmittelbar nach dem Entstehen der Wunde kommt es zur Blutung. Der Wundspalt füllt sich mit Blut, Sekret und Lymphe aus den verletzten Gewebeteilen (97). In diesem Exsudat findet man polymorphkernige Leukozyten, Erythrozyten und Makrophagen. Der damit erreichte primäre Verschuß schützt die Wunde vor Austrocknung und dem Eindringen von Erregern und bietet eine vorläufige Festigung des verletzten Gewebes (102). Es folgt eine erste Fibrinablagerung und eine Degranulierung von Mastzellen. Dabei werden Histamin, Heparin und 5 - Hydroxitryptophan, eine Vorstufe des Serotonins, frei. Diese Mediatoren erhöhen die Kapillarpermeabilität

AGE

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

11.

12.

13.

14.

15.

16.

17.

18.

19.

20.

21.

22.

ORGANISATIONS
PHASE

ENTZÜNDUNGS-
PHASE

PROLIFERATIONS
PHASE

Abbildung 1 : Phasen der Wundheilung (nach Stowasser)

und führen zu einer Ödematisierung des Wundgebietes. Der erste Exsudations- und Permeabilitätsgipfel ist 20 bis 40 Minuten nach der Wundsetzung überschritten. Das Exsudat enthält neben den zellulären Elementen auch Leukotaxine und andere hypothetische Wundhormone, -fermente oder -enzyme (91). Nach 1 bis 1 1/2 Stunden kommt es zu einem weiteren Permeabilitätsschub. Zuerst stagniert die hohe Durchblutung des Wundgebietes. Der CO_2 - Partialdruck im Gewebe nimmt zu, dadurch kommt es zu einer Azidose (102). Auch proteolytische Enzyme und organische Säuren aus zerfallenen Zellen wirken als Mediatoren. Das Absinken des pH auf Werte um 6 aktiviert Kollagenasen, die das verletzte Gewebe für das Exsudat aufschließen. Die Folge ist eine weitere Ödematisierung.

Dieser Exsudationsschub dauert 6 bis 7 Stunden, er kann aber durch die Einwirkung von Bakterienendo- und -exotoxinen erheblich verlängert werden (97). In dieser Zeit beginnen auch die aus dem Gefäßsystem ausgewanderten Leukozyten und Makrophagen mit der Phago- und Pinozytose im Wundgebiet (91).

Die proliferative Phase kann, bei ungestörtem Ablauf der Exsudationsphase, bereits 24 Stunden nach der Verletzung beginnen. Im Wundrandgebiet steigt die Mitoserate durch Verlust eines Mitosehemmstoffes, und es werden, zum Teil auch aus Makrophagen, Fibroblasten gebildet (91). Dieser Zelltyp herrscht in der proliferativen Phase vor. In das so neugebildete Gewebe sprossen Kapillaren aus den angrenzenden Blutgefäßen ein. Gleichzeitig findet man im Granulationsgewebe die ersten feinen, neugebildeten Kollagenfasern, die noch völlig unregelmäßig angeordnet sind. Zwischen dem 4. und 6. Tag nach der Wundsetzung geht die proliferative in die

reparative Phase der Heilung über.

Je mehr Kollagenfasern gebildet werden, desto geringer wird die Zahl der Fibroblasten (1, 16, 54, 79). Es beginnt die faserbedingte Verfestigung und Kontraktion des Granulationsgewebes, gleichzeitig damit nimmt die Zahl der Gefäßkapillaren ab. Die inzwischen durch vermehrte Teilung der Deckepithelzellen auch oberflächlich geschlossene Wunde wird mehr und mehr dem umgebenden Gewebe angepaßt.

Die Wundheilung kann aus biochemischer und morphologischer Sicht nach etwa 3 bis 4 Wochen als abgeschlossen gelten (4, 6, 42, 97, 106).

Nach jeder Wundsetzung wird das zerstörte Gewebe zuerst durch Binde- oder Granulationsgewebe ersetzt. In sehr günstig gelagerten Fällen sowie im Bereich des Deckepithels, der Pleura, des Peritoneums, bei Knochen, Sehnen und Faszien kann nach einiger Zeit eine gewebsspezifische Regeneration erfolgen. Alle anderen Gewebe heilen unter Ausbildung einer Narbe.

Glattrandige, nicht klaffende Wunden verkleben meist rasch und ohne Niveauverschiebung. Die Heilung verläuft innerhalb von 6 bis 8 Tagen ungestört (Heilung per primam). Offene oder klaffende Wunden heilen unter Ausbildung eines Ersatzgewebes. Diese Art der Heilung nimmt längere Zeit in Anspruch und ist in einem höheren Maße infektionsgefährdet (Heilung per secundam). Bei der primären und sekundären Wundheilung spielen sich grundsätzlich die gleichen Vorgänge ab. Es besteht lediglich ein quantitativer Unterschied in der Reaktion des Gewebes. Die Reaktion des umgebenden Gewebes bleibt bei der primären Heilung auf ein Mindestmaß beschränkt, sodaß die Phasen der Wundhei-

lung von außen nicht erkennbar sind (6, 42, 49, 87, 90, 93, 97, 106). Im Rahmen der sekundären Wundheilung gilt es, einen bestehenden Substanzverlust zu ersetzen. Dieser Gewebsdefekt wird durch die gleichen Vorgänge und durch das gleiche Granulationsgewebe geschlossen, das zur Vereinigung primär geschlossener Wunden führt.

Die primäre Wundheilung geht in die sekundäre über, sobald die unmittelbare Vereinigung der Wundränder durch Bluterguß, ausgedehnte Gewebsnekrosen, Fremdkörper oder eingedrungene Erreger verhindert wird (6, 87, 93).

2.3. Wundheilungsstörungen

Wundheilungsstörungen belasten die moderne Medizin trotz gezieltem Einsatz von Chemotherapeutika weiter in einem erheblichen Ausmaß. Dies betrifft postoperative wie akzidentelle Wundheilungsstörungen in gleichem Maße. Der Prozentsatz an postoperativen Wundheilungsstörungen dürfte seit der Jahrhundertwende konstant geblieben sein, wobei erhebliche Unterschiede je nach Operationsart und Lebensalter bestehen (23). Ähnliche Verhältnisse findet man bei den akzidentellen Verletzungen, für die wenig Zahlenmaterial vorliegt. In Katastrophen-, Not- oder Kriegszeiten, sowie bei Operationen unter nicht optimalen Bedingungen steigt der Prozentsatz erheblich an.

Man unterscheidet zwischen aseptischen und infektiösen Wundheilungsstörungen, wobei die Unterscheidung in der Regel klinisch vorgenommen wird. Rötung, Schwellung, Schmerzen, erhöhte Temperatur und Eiteransammlung gelten dabei als Kennzeichen einer Wundinfektion. Gierhake untersuchte 199 Wundheilungsstörungen, bei denen nur jede 3. das klinisch typische Bild einer Wundinfektion bot. Bei 75 % der untersuchten Fälle gelang ihm dagegen ein Erregernachweis (23).

2.3.1. Aseptische Wundheilungsstörungen

Die Ursachen für aseptische Wundheilungsstörungen sind vielgestaltig. Nach Hernández-Richter und Struck unterteilt man sie in (42):

1. Wirkung lokaler Faktoren,
2. Wirkung endogener Faktoren,
3. Wirkung exogener Faktoren.

Lokale Faktoren führen zumeist zu einer Granulationsgewebshyperplasie. Ursache ist ein lokaler Reiz, der eine Gewebsproliferation auslöst. Dieser Reiz kann in der Wunde selbst entstehen oder von außen her auf sie einwirken. Nach Durchtrennung von Muskel- oder Sehnenzügen, sowie bei Verletzungen in Gelenkbeugen wird die Wunde bei jeder Bewegung gedehnt oder gequetscht. Dieser chronische Reiz führt zu einer überschießenden Granulationsgewebsbildung, die man häufig bei Verwundungen an den Extremitäten von Großtieren sieht.

Äußere Reize, wie Reiben, Scheuern, Belecken, auch schlecht sitzende Verbände können ebenfalls das Granulationsgewebe zu einem verstärkten Wachstum anregen.

Bleiben im Bereich von Wunden Hohlräume zurück, dann füllen sich diese mit zellulären Blutbestandteilen, Serum, Lymphe oder verflüssigtem Fett. Ist dafür kein natürlicher oder operativer Abfluß vorhanden, werden diese Ansammlungen zu einer mechanischen Beeinträchtigung der Wundheilung. Darüberhinaus bieten sie einen idealen Nährboden für die Vermehrung von pathogenen Erregern. Großflächige Wunden mit starker Sekretion oder Wunden mit gestörtem Lymphabfluß bilden die Ursache für das Auftreten von Seromen und Lymphomen, die ebenfalls als lokale Ursachen einer gestörten Wundheilung

gelten (42).

Endogene Faktoren sind in der Regel dafür verantwortlich, daß es zu einer Hypoplasie des Granulationsgewebes kommt. Als endogene Faktoren gelten Störungen des Allgemeinbefindens und nahezu alle nicht infektiös bedingten Dysfunktionen bzw. Krankheiten, die im Körper bereits vor der Wundsetzung chronisch oder manifest vorhanden waren (z.B. Anämie, Kachexie, usw.).

Besonders Störungen des Eiweißstoffwechsels, wie sie bei Lebererkrankungen auftreten, verursachen eine verzögerte Granulationsgewebsbildung (42). Bei angeborenen Stoffwechselanomalien (Hämophilie, Agammaglobulinämie, Phenylketonurie usw.) lassen sich Wundheilungsstörungen nur auf Grund auftretender Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel oder der veränderten Blutzusammensetzung vermuten. Eindeutige Berichte darüber liegen nicht vor.

In den letzten Jahren stellte man fest, daß ein postoperativer Mangel an Faktor XIII der Blutgerinnung die Ursache für Wundheilungsstörungen ist. Dieser Faktor ermöglicht die Bildung eines stabilen Fibringerüstes im Wundgebiet, das für das Einsprossen von Fibroblasten notwendig ist. Fehlt er, so kommt es zu einer verzögerten Wundheilung (4, 5, 9, 23, 24, 53).

Vergiftungen, Vitaminmangel und Medikation können Stoffwechsel und Zellwachstum beeinträchtigen und damit zu einer Störung der Granulationsgewebsbildung führen. Bei einem Mangel an Vitamin C kommt es zu einem verminderten Wachstum von Fibroblasten mit nachfolgender mangelhafter Wundfestigkeit und Epithelisierung (91). Die Aufnahme von Lathyrus odoratus verursacht den Lathyrismus, der durch Schwächung des Stützgewebes und Störung der Kolla-

gensynthese gekennzeichnet ist. Besonders eine mangelhafte Kollagenbildung verhindert eine optimale Faserbildung und Festigkeit im Wundgebiet (24, 42, 76). Zu den therapeutischen Maßnahmen, die die Heilung von Operations- oder Gelegenheitswunden beeinflussen, gehört neben der lokalen Anwendung von Desinfektionsmitteln oder anderen Reizstoffen, besonders die Applikation von Kortikosteroiden in hohen Dosierungen und über längere Zeit. Man erreicht damit eine deutliche Hemmung der Kollagensynthese, sowie eine Verminderung der Fibroblasten und deren Mitoserate (90). Auch eine lokale Applikation von Chemotherapeutika kann die Wundheilung stören (6). Die Ursache liegt entweder im Chemotherapeutikum selbst (z.B. zytostatisch wirk-same Substanzen) oder auch in den Begleit- und Hilfsstoffen (z.B. Salben-, Puder-, Gelgrundlagen, sowie Emulsions- und Konservierungsstoffe). Verbrennungen und Strahleneinfluß schädigen als exogene Faktoren die Wundheilung ganz besonders. Durch die Einwirkung hoher Temperaturen entstehen verkohlte organische Rückstände, die sehr langsam abgebaut werden. Außerdem kommt es zur Bildung niedermolekularer entzündungsfördernder Substanzen. Diese Faktoren verhindern eine rasche Epithelisierung der Wunde und lassen den Defekt zu einem idealen Nährboden für Keime werden. Bei Kaninchen konnte darüber hinaus nach Verbrennungen eine herabgesetzte Antikörperbildungsfähigkeit nachgewiesen werden (42).

Röntgenstrahlen beeinflussen frische Wunden in der Exsudationsphase am intensivsten. Die Bildung von Fibroblasten wird vermindert und die dennoch gebildeten Zellen weisen atypische Formen auf. Es folgt eine gestörte Kollagensynthese, die eine

herabgesetzte Wundfestigkeit verursacht. Überschreitet die Strahleneinwirkung eine bestimmte Grenze, so kommt es nach nahezu vollständigem Ausbleiben von Heilungsvorgängen zu Strahlenulcera, die außerordentlich therapieresistent sind. Ein Strahlenschaden kann durch weitere äußere oder innere Einflüsse erheblich kompliziert werden. Man spricht dann von einem Kombinationsschaden. Darunter versteht man die thermische, mechanische, medikamentöse oder chemische Belastung der zu bestrahlenden oder bestrahlten Haut (67 - 72).

2.3.2. Wundinfektionen

Die Bedeutung infektiöser Wundheilungsstörungen ist größer als die aseptischer. Diese Tatsache wird auch durch die spezifische Chemotherapie weder bei akzidentellen Verletzungen, noch bei operativen Eingriffen kaum beeinflusst.

Die Art der Wundinfektion und der oder die beteiligten Erreger sind für den Verlauf und die Folgen verantwortlich.

Art der Wundinfektion

Eine Wunde kann zu verschiedenen Zeiten und auf verschiedene Weise infiziert werden.

Gelegenheitswunden und akzidentelle Verletzungen sind von vorneherein als infiziert anzusehen. Die Primärinfektion entsteht gleichzeitig mit der Verwundung. Erhebliche Unterschiede jedoch bestehen in der Keimzahl und in der Keimart, die in die Wunde gelangen. Wunden, die in einer besonders keimhaltigen Umwelt zustande kommen, sind dabei besonders gefährdet (Landwirtschaft, Tropen, Sektion, Fleischbeschau usw.).

Eine Sekundärinfektion tritt erst in einem größeren zeitlichen Abstand nach der Verwundung ein. Besonders in der Tiermedizin sind diese Infektionen nur schwer zu vermeiden, da die Forderungen der Asepsis in Ställen oder Zwingern selten voll erfüllbar sind. Auch die unsachgemäße Erstversorgung einer Wunde kann das Eindringen von Keimen begünstigen.

Von Kontaktinfektion spricht man nach einer Verwundung mit keimhaltigen Gegenständen (Nageltritt, Schnittwunde, Pfahlwunde usw.). Auch bei Operationen mit unsauberen Instrumenten oder anderen keimhaltigen Hilfsmitteln kann diese Art der In-

fektion auftreten.

Das " crowding " von Tieren in Zwingern und Gemeinschaftsstallungen, sowie der Aufenthalt von Menschen in Krankenhäusern bringt die Individuen mit einer mannigfaltigen Keimflora in Kontakt. Treten in diesem Milieu Wundinfektionen auf, können dafür " banale ", sogenannte opportunistische Keime verantwortlich sein, die durch häufige Passagen im gleichen Wirt hochvirulent geworden sind. Dafür hat die Humanmedizin den Begriff infektiöser Hospitalismus gebildet. In der Tiermedizin gehören diese Infektionen zum crowding disease-Komplex (66).

Als epidemische, besser endemische, Krankenhausinfektion bezeichnet man eine Sonderform, bei der eine endemische Häufung von Infektionen mit einheitlichem Erregertyp vorliegt, die während oder kurz nach dem Krankenhausaufenthalt auftritt (80). Die Methoden der Intensivmedizin, eine Immunsuppression, sowie das steigende Durchschnittsalter haben die Anfälligkeit der Patienten erhöht (23). Auch die Paediatric ist von diesem Problemkreis betroffen. Die Infektionsanfälligkeit von Neugeborenen in den ersten Lebenstagen, -wochen und -monaten ist so groß, daß von etwa 400 " Risiko - Kindern " (1 - Kilo - Kindern, Frühgeburten usw.) 160 infiziert waren und davon 40 % starben (99). Als Ursache vermutet man mangelhafte Hygiene, ein gedankenloses Vertrauen zu Chemotherapeutika und die Resistenzentwicklung hospitaleigener Keimarten gegenüber den dort verwendeten Chemotherapeutika (14).

Als Erreger findet man überwiegend opportunistische gram - negative Bakterien. Einen Überblick über die Infektionsquellen gibt Kanz (vergl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Die wichtigsten Infektionsquellen im Krankenhaus
(nach Kanz)

Infektionsquellen	
1. für Hospitalkeime : a. Patient b. Personal - Keimträger - Hautläsionen - Pyodermien	Staphylokokken Proteus Pseudomonas Coli Klebsiellen Serratia
c. Keimreservoir besond für " Naßkeime "	Pseudomonas Klebsiellen Proteus Coli Serratia
d. Küchen (Stations-, Zentral-,)	Salmonellen EEC u. a.
2. für ubiquitäre Keime : a. Schmutz b. Staub	Clostridien aerobe Sporen- bildner

Dabei steht der Patient selbst an der Spitze, dann folgt das Krankenhauspersonal und die Geräte. Übertragen werden die Erreger auf dem Kontaktweg, d.h. über Verbandwechsel, Katheder und andere therapeutische Maßnahmen, und über die Luft (33, 46, 47). Bis vor wenigen Jahren standen Staphylokokken als Hospitalismus - Keime an erster Stelle (23). Heute gewinnen Klebsiellen, Serratia und insbesondere Pseudomonas aeruginosa ständig an Bedeutung (14, 80). P. aeruginosa erweist sich außerordentlich therapieresistent, auch bei Anwendung von Breitspektrumantibiotika. Die Nährstoffansprüche sind minimal, eine Vermehrung erfolgt bereits bei der Anwesenheit geringster Mengen organischen Materials, zum Beispiel in Augentropfen, Seife, Anaesthesie- und Beatmungsgeräten, Abflüssen usw. Eine antibiotische Behandlung von P. aeruginosa - infizierten Wunden scheitert häufig; kommt es zu einer Septikämie, so kann die Mortalität 80 % überschreiten (14).

Der infektiöse Hospitalismus wird sich wohl auch in Zukunft nie ganz vermeiden lassen. Die extensive Anwendung von Asepsis, sowie eine ausgedehnte Hygiene und Überwachung sollten dazu beitragen, dieses Problem unter Kontrolle zu bringen.

Erreger von Wundinfektionen

Nach der Art der eingedrungenen Erreger unterscheidet man:

Pyogene Wundinfektionen

Putride Wundinfektionen

Anaerobierinfektionen

Spezielle Wundinfektionen (2, 8)

Eine Übersicht der beteiligten Erreger gibt Tabelle 2. Eitererreger haben bei Wundinfektionen die

Tabelle 2 : Erreger von Wundinfektionen

1. Pyogene (eitrige) Wundinfektionen

Staphylococcus pyogenes aureus
Staphylococcus pyogenes albus
Staphylococcus pyogenes citreus
Streptococcus pyogenes
Corynebacterium pyogenes
Pseudomonas aeruginosa

2. Putride (jauchige) Wundinfektionen

Klebsiella pneumoniae
Aerobacter aerogenes
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

3. Anaerobe Wundinfektionen

Clostridium perfringens
Clostridium septicum
Clostridium novyi
Clostridium fescer
Clostridium tetani

4. Spezielle Wundinfektionen

Actinobacillus ligneresi
Actinomyces wolff - israeli
Actinomyces bovis
Nocardia canis
Histoplasma farciminosum
Mycobacterium tuberculosis
Bacillus anthracis
Malleomyces mallei

größte Bedeutung. Staphylokokken sind ubiquitär, auch auf Haut und Schleimhaut verbreitet und können dadurch leicht in Wunden eindringen. Stämme, die wenig Toxin bilden, vermehren sich überwiegend lokal und verursachen Entzündungen, die auf Grund fermentativer Abbauprozesse zur eitrigen Einschmelzung, Nekrotisierung und Abszeßbildung führen. Von lokalisierten Herden aus kann es zur Sepsis und Pyämie kommen (103). Bei Stämmen, die Toxin bilden, steht die toxische Manifestation im Vordergrund (84).

Streptococcus pyogenes ist für die meisten humanen Streptokokkeninfekte verantwortlich. Er breitet sich im Gegensatz zu den Staphylokokken per continuitatem auf großen Wundflächen aus und kann durch die Bildung von Hyaluronidase auch in die Tiefe eindringen (z.B. Phlegmone) (103).

Corynebacterium pyogenes kommt hauptsächlich beim Rind, Schaf und Schwein vor. Die Vermehrung erfolgt lokal und führt zu Abszessen, die von einer dicken bindegewebigen Kapsel umgeben sind.

Pseudomonas aeruginosa spielt eine überragende Rolle beim Hospitalismus. Häufig tritt *P. aeruginosa* als Erreger von Sekundärinfektionen auf und befällt großflächige Wunden, Verbrennungen und Abszesse. Die hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber äußeren Einflüssen und seine Antibiotikaresistenz fördern die Verbreitung dieses Keims und erschweren die Bekämpfung (84).

Putride Wundinfektionen sind überwiegend Misch- oder Sekundärinfektionen gram - negativer fakultativ pathogener Erreger mit pyogenen Keimen. Es überwiegen die Intoxikationen, seltener sieht man Septikämien. Vermehren sich diese Erreger lokal, so ist die gewebliche Reaktion deutlicher als bei

den pyogenen Erregern. Bei *E. coli*, *Aerobacter*, *Klebsiella* und *Proteus* handelt es sich um normale Darmbewohner (84), die ubiquitär verbreitet sind. Sie treten als Entzündungs- und Eitererreger bei Gelegenheitswunden und nach bedingt aseptischen Operationen auf.

Anaerobier vermehren sich am besten in der Tiefe der Wunde unter Sauerstoffmangel. Man findet sie in tiefen Hieb- und Stichwunden (Nageltritt, Gabelstich usw.). Die Erreger kommen besonders im Darm der Pferde und im oberflächlichen Erdbereich vor, wo sie sich als Sporen jahrelang halten können. Verletzungen, die mit Erde oder Darminhalt verunreinigt sind, verdienen daher Beachtung. Die schwerste und bekannteste Wundinfektion mit Anaerobiern ist der Wundstarrkrampf, der durch *Clostridium tetani* verursacht wird. Der Erreger dringt als Spore über Verschmutzung in die Wunde ein und vermehrt sich. Das dabei gebildete Toxin verursacht die zentralnervösen Krankheitserscheinungen. Gefährdet sind Mensch, Pferd, Rind, Schaf und Ziege.

Unter dem klinischen Begriff Gasbrand oder Gasödem faßt man die Erkrankungen durch folgende Erreger zusammen:

<i>Clostridium perfringens</i> :	Gasbrand
<i>Clostridium septicum</i>	: Pararanschbrand
<i>Clostridium novyi</i>	: Bradsot
<i>Clostridium fesceri</i>	: Ranschbrand

Die pathogene Wirkung dieser Bakterien beruht auf der raschen und starken Toxinbildung. Die Sporen dringen über tiefe verunreinigte Muskelwunden und bei Geburtsverletzungen ein. Es entwickeln sich subkutane und intermuskuläre Phlegmonen mit Gasbildung und schnellem Gewebstod. Das Allgemeinbe-

finden ist von Anfang an gestört. Toxine und Zerfallsprodukte rufen eine Intoxikation hervor, die innerhalb von Stunden oder Tagen zum Tod führen kann.

Soezielle Wundinfektionen sind in der Regel lokal begrenzt. Bei Rind und Schwein tritt eine eitrig-entzündliche Entzündung auf (Aktinomykose), die von kleinen Haut- oder Schleimhautwunden ausgeht. Als Erreger findet man:

Actinobacillus ligneresi: Weichteilaktinomykose
beim Rind

Actinomyces wolff - israeli: Knochenaktinomykose
beim Rind
Euteraktinomykose
beim Schwein

Actinomyces bovis : Knochenaktinomykose
beim Rind

Als Begleitbakterien treten auf Staphylokokken, Streptokokken und E. coli. Diese stellen gewebsauflösende Enzyme zur Verfügung, die den Hauptkeimen das Festsetzen im Gewebe ermöglichen (84). Besonders prädisponiert sind beim Rind Wunden im Bereich der Maul- und Rachenschleimhaut und bei der Sau kleine Zitzenwunden. Von dort aus können beim Rind Kieferknochen, Lymphknoten, Zunge und Speicheldrüsen befallen werden. Die Verbreitung in die inneren Organe erfolgt hämatogen. Es bilden sich Aktinomykome, die im Verlauf von Wochen und Monaten wachsen und aufbrechen können. Aus ihnen entleert sich zäher Eiter.

Beim Hund treten nach Verletzungen im Ballenbereich ähnliche Erscheinungen wie bei der Aktinomykose auf. Sie werden von Nocardia canis verursacht (Nocardiose). Zuerst bilden sich diffuse Phlegmonen, die später zu knotigen Verdickungen

werden und dann abszedieren. Der Verlauf ist chronisch, die Prognose nach Metastasierung in andere Hautbezirke schlecht.

Die Botryomykose ist typisch für das Pferd; der Erreger ist *Staphylococcus albus*. Er dringt über kleine Wunden und Scheuerstellen an Geschirr- und Sattellagen ein. Man sieht dann phlegmonöse Schwellungen und eine Bindegewebsvermehrung auf Grund der chronischen Entzündung. Die gebildeten Knötchen (Botryomykome) können nach außen abszedieren und zähen gelben Eiter entleeren (8).

Bei den Einhufern gibt es eine weitere spezifische Wundinfektion, die durch *Histoplasma farcinosum* verursacht als eitrige Lymphgefäßentzündung auftritt. Als Vektoren dienen Geschirr, Putzzeug, unsaubere Instrumente und Fliegen (8). Befallen werden subkutane und kutane Lymphgefäße (perlschnurartige Ketten) sowie die regionalen Lymphknoten.

Als weitere spezielle Wundinfektionen gelten primärer Hauttrotz, Milzbrand und Tuberkulose (2).

Pilze treten als Erreger von Wundinfektionen meist bei Gelegenheitswunden in ländlichen und tropischen Regionen auf. Besondere Bedeutung haben Saprophyten, die im Boden und auf Pflanzen vorkommen. Die Sporen oder Pilzfäden werden direkt in die offene, frische Wunde inokuliert. Sie vermehren sich dort langsam und nahezu unerkant. Als Folge treten lokal umschriebene, subkutane Abszesse und Granulome auf. Diese können sich vergrößern und aufbrechen und zu chronisch ulzerierenden Wunden führen (14).

Über Viren, die Wundheilungsstörungen verursachen, liegen nur sehr wenige Berichte vor. So hat Le-witzka festgestellt, daß *Vaccinia*-und *Herpes*-Viren

zu einer Verzögerung der Heilung bei Hautwunden führen, da sich diese Viren in der Haut vermehren (10, 56). Über eine verzögerte Regeneration bei inneren Verletzungen, wie Knochenbrüchen und Leberresektionen, durch das Parvovirus H - 1 berichten Engler und Ruffolo (89).

Folgen von Wundinfektionen

Bei Wundinfektionen handelt es sich primär um Lokalinfectionen, die entweder örtlich beschränkt bleiben oder sich zur Allgemeininfektion ausweiten können. Die typischen Kennzeichen von Lokalinfectionen sind nach Mayr (62): " Keine normierte Inkubationszeit; stark abhängig von äußeren Einwirkungen; Eintrittspforte gleich Manifestationsorgan; kein phasenweiser Ablauf; Erregerausbreitung lokal (keine Generalisierung); Gesamtorganismus am Infektionsgeschehen nicht beteiligt; keine Änderung der Reaktionslage des Gesamtorganismus (Ausnahme Intoxikation); hauptsächlich lokale Haut- und Schleimhauterkrankungen; in der Regel keine Immunität nach Überstehen, gelegentlich kurzdauernde Haut- bzw Schleimhautimmunität (bei Ektotoxinbildung gute humorale Immunität). "

Bei Lokalinfectionen breitet sich der Erreger per continuitatem aus. Dadurch können unter Umständen auch größere Organbezirke befallen werden. Die lokale Infektion kann jedoch kompliziert werden durch die Resorption von Toxinen, vor allem Ektotoxinen, die von Krankheitserregern an der primären Eintrittsstelle gebildet werden, zum Beispiel beim Tetanus.

Klinisch bilden sich im Bereich der Wunde zuerst die klassischen Symptome der lokalen Entzündung, wie Hyperämie, Schwellung, Rötung, Temperaturer-

höhung und Schmerzhaftigkeit infolge erhöhter Gewebsspannung.

Man unterscheidet bei den lokalen pyogenen Wundinfektionen nach Erregerart und klinischem Bild zwischen Erysipel, Phlegmone, Elephantiasis, Abszeß und Empyem. Als Erysipel bezeichnet man eine überwiegend durch Streptokokken verursachte Infektion von Haut und Schleimhaut. Die Erreger dringen schon durch kleinste Wunden ein, meist Gelegenheitswunden, und breiten sich dann flächenhaft aus.

Unter Phlegmone versteht man eine fortschreitende Entzündung des Bindegewebes und der Lymphgefäße, die durch pyogene und putride Erreger verursacht wird. Streptokokkeninfektionen führen zu schnell raumgreifenden Phlegmonen mit starker Allgemeinreaktion, die man auch bei der jauchigen Phlegmone findet. Typisch sind die durch Anaerobier verursachten Gasbrandphlegmonen. Besteht eine Phlegmone über längere Zeit, so können sich daraus Nekrosen, Elephantiasis und Abszesse entwickeln. Dabei sammeln sich Entzündungsprodukte und Bakterientoxine an, die nicht abfließen können. Sie regen das Bindegewebe zu einer übermäßigen Proliferation an. Eine derartige Bindegewebsvermehrung bezeichnet man als Elephantiasis, Sklerodermie oder Pachydermie.

Als Abszeß gilt eine mit Höhlenbildung einhergehende Eiteransammlung im Gewebe, die bindegewebig abgekapselt ist. Besonders häufig ist die Abszedierung von regionären Lymphknoten, in deren Einzugsgebiet Wundeiterungen, Phlegmonen und andere pyogene Prozesse liegen. Entleert sich aus einem Abszeß regelmäßig und über längere Zeit eitriger Inhalt, ist daraus eine Fistel geworden. Als Fistel bezeichnet man jede röhrenförmige, alte,

schlecht heilende Wunde, aus der Eiter oder andere Sekrete und Exkrete entleert werden (2, 8, 84).

Werden aus einem lokalen Infektionsherd konstant oder periodisch Erreger in die Blutbahn abgegeben, die sich im Blut vermehren, so kann sich das Krankheitsbild einer Sepsis entwickeln. Dabei wird eine Lokalinfection zu einer Allgemeininfektion.

Die Schottmüllersche Sepsisdefinition lautet:

" Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat (Lokalinfection), von dem aus konstant oder periodisch Bakterien in den Kreislauf gelangen (Allgemeininfektion), derart, daß durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden. " Daneben kann auch die Resorption von bakteriellen Toxinen aus dem infizierten Wundgebiet zu einer Allgemeinerkrankung des Organismus führen.

2.4. Bekämpfung von Wundinfektionen

2.4.1. Spezifische Bekämpfung

Antibiotika und Chemotherapeutika

Die spezifische Bekämpfung von Wundinfektionen ist überwiegend auf die Bekämpfung bakterieller Erreger ausgerichtet. Man verwendet dazu Chemotherapeutika. Die Chemotherapeutika gliedert man in Antibiotika und rein chemische Substanzen synthetischer Natur (eigentliche Chemotherapeutika). Antibiotika im engeren Sinne sind antibakteriell wirksame chemische Substanzen, die teilweise in der Natur als Stoffwechselprodukte von Pilzen vorkommen. Sie unterscheiden sich von der 2. Gruppe nur mehr unwesentlich, da die Struktur der meisten Antibiotika inzwischen bekannt ist, und viele davon ebenfalls voll- oder halbsynthetisch hergestellt werden. Die antibakterielle Wirkung von Chemotherapeutika läuft über die Zellwand, den Stoffwechsel oder die Proteinsynthese von Bakterien in Konzentrationen, die von einem Makroorganismus toleriert werden. Ihre Grundeigenschaft ist deshalb eine selektive Toxizität (14). Die Einteilung der antibakteriell wirksamen Chemotherapeutika erfolgt entweder nach chemischen Gesichtspunkten oder nach ihrem Wirkungsspektrum, wobei sich ersteres Prinzip allgemein durchsetzt (Tabelle 3 (40)). Einen Überblick über Wirkungstyp, Angriffspunkt und Wirkungsspektrum der wichtigsten Chemotherapeutika gibt Tabelle 4 .

Anhaltspunkte zur Bekämpfung der in Tabelle 2 genannten Wundinfektionserreger enthält Tabelle 5.

Auf Grund der selektiven Toxizität sind Chemotherapeutika nicht frei von Nebenwirkungen. Mit Ausnahme von Penicillin, bei dem es fast aus-

Tabelle 3 : Einteilung der Chemotherapeutika nach chemischen Kriterien

1. Penicilline: Benzylpenicillin, Penicillin V, Phenethicillin, Methicillin, Oxacillin, Ampicillin, Carbenicillin

2. Cephalosporine: 7 - Aminocephalosporansäure, Cephalotin, Cephaloridin, Cephalexin

3. Chloramphenicol

4. Tetracycline: Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Dimethyloxytetracyclin, Rolitetracyclin, Methacyclin, Doxycyclin, Minocyclin

5. Aminoglykoside: Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, Gentamycin

6. Makrolide: Erythromycin, Oleandomycin, Spiramycin, Tylosin

7. Polypeptide: Bacitracin, Polymyxin B, Tyrothricin, Viomycin, Amphomycin, Capreomycin

8. Polyene: Nystatin, Trichomycin, Amphotericin B, Fumagillin

9. Antibiotika verschiedener chemischer Struktur: Cycloserin, Fusidinsäure, Griseofulvin, Lincomycin, Rifamycin

10. Sulfonamide

11. Nitrofuranderivate

12. Trimethoprim

Tabelle 4 : Wirkungstyp, Angriffspunkt und Wirkungsspektrum der wichtigsten Chemotherapeutika

Chemotherapeutikum	Wirkungstyp		Angriffspunkt				Wirkungsspektrum	
	bakteriostatisch	bakterizid	Zellwand	Plasma-membran	Protein-synthese	Intermediärer Stoffwechsel	grampos. Erreger	gramneg. Erreger
Penicilline		+	+				++++	+
Cephalosporine		+	+				+++	++
Tetracycline	+				+		+++	+++
Chloramphenicol	+				+		+++	+++
Aminoglykoside		+			+			++++
Polypeptide		+	* +	+				+++
Makrolide	+				+		**	**
Sulfonamide	+					+	+++	+++
Nitrofuranderivate		+						*** ++

* nur Bacitracin

** spezielle Anwendung bei Mykoplasmeninfektionen

*** lokale Anwendung bei Harnwegsinfektionen

Tabelle 5 : Chemotherapie bakterieller Wundinfektionen

Erreger	Chemotherapeutika								
	penicilline	Cephalosporine	Tetracycline	** Chloramphenicol	Aminoglykoside	Polypeptide	*** Makrolide	Sulfonamide	Nitrofuranderivate ****
Staphylokokken	+ *	+	+						
Streptokokken	+	+	+					+	
Korynebakterien	+		+					+	
Pseudomonas					+	+		+	
Klebsiellen		+	+	+	+	+		+	
Aerobacter		+	+		+	+		+	
Proteus		+		+	+			+	
Serratia					+				
Cl. perfringens	+	+	+	+			+	+	
Cl. septikum	+		+					+	
Cl. novyi	+		+					+	
Cl. fescer	+		+					+	
Cl. tetari	+		+						
Actinobacillus ligneresi	+		+					+	
Actinomyces wolff-israeli	+		+					+	
Actinomyces bovis	+		+	+			+	+	
Nocardia canis			+					+	
Mycobakterien			+		+				
Bac. anthracis	+		+	+			+	+	
Malleomyces mallei			+	+	(+)				

* Ausnahme Penicillinasebildner

** Nur in schweren Fällen und bei Allergien gegen andere Chemotherapeutika

*** Bei Mycoplasmeninfektionen und bei Resistenzen und Allergien gegen andere Chemotherapeutika

**** Nur lokal bei Harnwegserkrankungen

schließlich zu Sensibilisierungen kommt, verursachen alle anderen Chemotherapeutika Schäden an einem oder mehreren der folgenden Gewebe:

Leber: Bacitracin, Erythromycin, Oleandomycin

Niere: Bacitracin, Polymyxin, Neomycin

Knochenmark: Chloramphenicol (aplastische
Anämie)

VIII. Gehirnnerv

Vestibularis: Streptomycin, Gentamycin

Cochlearis : Dihydrostreptomycin, Neomycin, Kanamycin, Vancomycin. (2)

Grundsätzlich unterscheidet man folgende Applikationsarten:

1. Lokale Anwendung
2. Parenterale Anwendung
3. Kombinierte Anwendung

Dabei ist zu berücksichtigen, daß eine lokale Anwendung zu Wundheilungsstörungen (2, 6, 42, 102), eine parenterale Anwendung aber zu Immunsuppression, verminderter Antikörperbildung (9) sowie Leberzellschädigung und Zytostase im RES (2, 9, 52) führen kann. Daher sollte die prophylaktische Chemotherapie bei aseptischen Operationswunden und die therapeutische Applikation bei gelegentlichen Bagatellverletzungen unterbleiben. Die Indikation für den Einsatz von Chemotherapeutika ist bei drohenden oder beginnenden Wundinfektionen gegeben, bei denen andere Maßnahmen, zum Beispiel allgemeinchirurgischer Art (Antisepsis), nicht zum Ziel führen. In diesen Fällen ist es oft vorteilhaft, kombiniert vorzugehen: Zuerst hochdosierte lokale Anwendung mit gleichzeitiger parenteraler Gabe. Parenteral muß erst ein wirksamer Blutspiegel aufgebaut werden, durch den dann ein

deutlich niedrigerer Gewebsspiegel im Wundgebiet erreicht wird. Außerdem wird ein im Blut vorhandenes Chemotherapeutikum rascher metabolisiert und ausgeschieden. Des weiteren soll bei lokaler Applikation Präparaten der Vorzug gegeben werden, die schwer resorbierbar sind und zur parenteralen Therapie nicht verwendet werden (2).

Voraussetzung für eine optimale antibakterielle Chemotherapie ist der Nachweis des Erregers und seine Empfindlichkeit gegen das oder die zur Verfügung stehenden Präparate (90).

Aktive und passive Schutzimpfung

Unter Schutzimpfung versteht man die künstliche, d.h. medikamentelle Erzeugung einer spezifischen Abwehr gegen Infektionserreger und ihre Antigene bzw. Toxine. Bei der aktiven Schutzimpfung werden vermehrungsfähige oder inaktivierte Erreger bzw. ihre Antigene oder entgifteten Toxine (Toxoide) einverleibt, gegen die der Organismus dann selbst spezifische Antikörper (humorale Immunität) oder Immunzellen (zelluläre Immunität) oder beides zusammen (komplexe Immunität) entwickeln muß. Bis zum Eintritt einer belastbaren Immunität vergehen in der Regel 8 bis 10 Tage. Im Rahmen von Wundinfektionen wird eine aktive Schutzimpfung zur Prophylaxe gegen Tetanus, Tollwut und Pararanschbrand eingesetzt.

Bei der passiven Schutzimpfung werden dem Organismus spezifische Antikörper, Immunsereen bzw. Gamma-globuline zugeführt. Die Schutzwirkung tritt unmittelbar nach der Aufnahme der Immunglobuline ein und dauert etwa 2 bis 3 Wochen. Bei Wundinfektionen wird diese Methode in der Regel therapeutisch in Kombination mit chirurgischen Maßnahmen zur Be-

kämpfung von Anaerobierinfektionen (z.B. Tetanus, Pararauschbrand) verwendet. Auch bei der Bekämpfung der überaus therapieresistenten *Pseudomonas aeruginosa* - Infektionen hat man mit der passiven Schutzimpfung gute Erfahrungen gemacht (14).

Eine Kombination zwischen aktiver und passiver Schutzimpfung muß gelegentlich zur Prophylaxe gegen Tollwut (tiefe Bißwunden) als postinfektionelle Maßnahme vorgenommen werden.

2.4.2. Unspezifische Bekämpfung

Grundlagen

Zu den unspezifischen Bekämpfungsmaßnahmen gehören Asepsis und allgemeine Hygiene, symptomatische Methoden und die Steigerung der unspezifischen Infektabwehr. Die medikamentelle, kurzfristige Steigerung der unspezifischen Infektabwehr bezeichnen wir in ihrer Gesamtheit als Praemunisierung. Die Praemunisierung schließt ein: die medikamentelle Steigerung der Resistenz, die Aktivierung des Lymphozytensystems, die Induktion der Bildung von endogenem Interferon, die Stimulierung humoraler Resistenzfaktoren und die Aktivierung komplexer Abwehrmechanismen.

Einer der wichtigsten Mechanismen bei der Heilung infizierter Wunden ist ohne Zweifel die Phagozytose. Eine medikamentelle Steigerung der Phagozytose, d.h. eine Aktivierung der Makro- und Mikrophagen kann die Wundheilung enorm begünstigen. Da bei der Phagozytose neben den zellulären auch humorale Faktoren, z.B. Opsonin, Komplement, Properdin, chemotaktische Faktoren usw. beteiligt sind, trägt eine künstliche Steigerung dieser Faktoren dazu bei, Wundinfektionen schneller zu überwinden. Über die Beteiligung von Lymphozyten im Rahmen von Wundinfektionen weiß man noch relativ wenig. Die Lymphozyten bilden die zelluläre Grundlage für die Immunitätsbildung, wobei eine enge Kooperation zwischen Lymphozyten und Makrophagen besteht. Möglicherweise kann auch eine Aktivierung der verschiedenen Lymphozyten zu einer Verbesserung der Wundheilung bzw. zu einer schnelleren Überwindung der Infektion beitragen. Bei der lokalen Infektabwehr liegt ihre Bedeutung

darin, daß sie über die antigene Auseinandersetzung Makrophagen spezifisch stimulieren, antibakteriell bzw. antimikrobiell fähig zu werden. Eine entscheidende Bedeutung besitzen die Lymphozyten dann für die Abwehr und Bekämpfung von allgemeinen bzw. zyklisch verlaufenden Infektionskrankheiten, die sich aus lokalen Wundinfektionen entwickeln können.

Über die Beziehung zwischen der Bildung von endogenem Interferon und Wundinfektion ist noch nichts bekannt. Wir wissen aber, daß endogenes Interferon nicht nur gegen Virusinfektionen, sondern auch gegen Bakterien, Pilze, usw. wirksam sein kann. Insofern könnte eine Aktivierung der Interferonsynthese durchaus einen positiven Einfluß auf Wundinfektionen haben, besonders auf daraus entstehende Allgemeininfektionen.

Asepsis

Unter Asepsis versteht man das Fernhalten von Krankheitserregern von der Wunde mit physikalischen und chemischen Mitteln (55). Was nicht steril gemacht werden kann, ist steril abzudecken (90). Tabelle 6 gibt einen Überblick über die physikalischen Methoden, die zur Keimfreiheit führen. Die Methode der Wahl wird sich im Einzelfall nach dem zu sterilisierenden Material richten. Für Instrumente und Glaswaren eignet sich am besten die Heißluftsterilisation, für Gummiwaren und Textilien jedoch die Dampfsterilisation. Besonders zur Luft- und Oberflächenentkeimung eignen sich UV - Strahlen, die heute auch zu diesem Zweck eingesetzt werden (33).

Mit chemischen Desinfektionsmitteln erreicht man eine Abtötung von Bakterien (Antisepsis), selten

Tabelle 6 : Physikalische Methoden, die zur Keimfreiheit
 führen

1. DESINFEKTION

Wasser : 100° C

Strömender Dampf : 100° C (unter norma-
 lem Luftdruck)

Trockene Luft : 100° C

2. STERILISATION

Trockene Hitze : mindestens 160° C

Feuchte Hitze : Druck-und Temperatur-
 Relation

3. DESINFEKTION UND STERILISATION DURCH
 BESTRAHLUNG

UV - Strahlen

Gammastrahlen

jedoch eine Zerstörung von Sporen. Eine Übersicht über die wichtigsten Desinfektionsmittelgruppen gibt Tabelle 7. Die angegebenen Mittel zur Grobdesinfektion dienen zur Raumdesinfektion und zur Oberflächendesinfektion bei Tischen und Geräten im Rahmen eines allgemeinen Hygiene - Programmes (95).

Die Desinfektion der Wunde selbst soll nur bei sehr starker oberflächlicher Verschmutzung oder in Notfällen vorgenommen werden. Dazu kommen z.B. H_2O_2 , Rivanol und Kaliumpermanganat in Frage. Wird die Konzentration dieser Mittel zu hoch gewählt oder ist die Anwendungszeit zu lang, so wird die Regenerationsfähigkeit des verletzten Gewebes irreparabel geschädigt. Die Wunddesinfektion ist als Routinemaßnahme ungeeignet (33).

Im allgemeinen sollten nur Desinfektionsmittel angewendet werden, die von der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie überprüft wurden.

Symptomatische Maßnahmen

Die symptomatische Therapie bleibt nicht auf die Behandlung der infizierten Wunde beschränkt. Sie soll helfen, den negativen Auswirkungen einer lokalen Wundinfektion auf den Gesamtorganismus entgegenzuwirken und somit die spezifische Therapie zu unterstützen. Man unterscheidet hier internistische und chirurgische Methoden. Zu den internistischen Methoden gehören die Unterstützung des Herz- und Kreislaufsystems, die Erhöhung der lokalen Durchblutung und die Bekämpfung eines überschießenden Fiebers. Besonders die Unterstützung des Kreislaufes hat in geeigneten Fällen eine entscheidende Wirkung bei der Bekämpfung lokaler Infektionsvorgänge.

Die chirurgischen Maßnahmen haben die Aufgabe,

Tabelle 7 : Übersicht über die Wirkung und Anwendung der wichtigsten Desinfektionsmittelgruppen

Desinfektionsmittel- gruppe	Wirkung	Anwendung
Alkohole	Denaturierung von Proteinen	Feindesinfektion
Phenole	Eiweißfällung	Grob- und Feindesin- fektion
Anorganische und Organ. Säuren	Hydrolyse	Grobdesinfektion, z.T. auch Fein -
Laugen	Hydrolyse und Proteinolyse	Grobdesinfektion
Aldehyde	Reduktion und Eiweißfällung	Grobdesinfektion, spezielle Gebiete
Schwermetalle	Enzymbeeinflussung	spezielle Gebiete
Sauerstoff abspaltende Mittel (Oxidantien)	Oxidierung	Feindesinfektion spezielle Gebiete
Halogene	Oxidierung (Cl, Br, F), Haloge- nisierung (J)	Grob- und Feindesin- desinfektion
Netzmittel (Detergentien)	antienzymatisch, lipidlöslich	Grob- und Feindesin- fektion

durch Entfernung des Infektionsherdes die Bildung einer Sepsis zu verhindern. Zum Beispiel bei caronischen Wundheilungsstörungen, die durch Abszesse oder Fisteln verursacht werden, ist das operative Vorgehen allein erfolgversprechend. Ebenso bei der Behandlung von Gasphlegmonen entzieht die chirurgische Öffnung der Phlegmonen den anaeroben Erregern die Lebensbedingungen. Dasselbe gilt für die spezifischen Wundinfektionen, wie Aktinomykose, Botryomykose usw..

Steigerung der unspezifischen Infektabwehr (Prae-munisierung)

Allgemeines

Es gibt zahlreiche endogene und exogene Faktoren, welche die unspezifische Infektabwehr beeinflussen können:

Hormone, Fieber, vegetatives Nervensystem, Darmflora, Umwelt, Röntgenstrahlen usw.

Auch medikamentell läßt sich die Resistenz erhöhen wie erniedrigen. Eine medikamentelle Steigerung der Resistenz erreicht man z.B. durch eine unspezifische Reiztherapie mit Eiweiß, bakteriellen Endotoxinen, Pflanzenextrakten, Lipopolysacchariden, Organextrakten u.a.m.

Die medikamentelle Steigerung der Resistenz ist wohl die älteste ärztliche Maßnahme bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Schon im Altertum war man sich über die Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmethoden im klaren, ohne allerdings Einsicht in den Wirkungsmechanismus zu besitzen (41). Die Behandlungsmethoden zur Steigerung der unspezifischen Abwehrkräfte des tierischen und menschlichen Organismus haben sich seit dem Altertum bis zum Ende des 19. Jahrhunderts nur wenig

verändert. Erst Pfeiffer (77) und Isaëff (45), die den Begriff der " unspezifischen Resistenz " prägten, leiteten eine Ära der intensiven Suche nach resistenzsteigernden Mitteln ein.

In den darauffolgenden Jahren entwickelten sich verschiedene Lehrmeinungen über die wirksamste Art der Stimulierung der Resistenz, sie reichten über die " Serotherapie ", die besonders in Amerika viele Anhänger fand, über die " ergotrope Therapie " mit Typhsin, einem Bakterienprotein, die " parenterale Reizkörpertherapie ", die " Proteinkörpertherapie ", die " Kolloidtherapie " bis zur " Schwellenreiztherapie ", " Osmotherapie " und viele andere.

Heute wissen wir über die für die unspezifische Abwehr verantwortlichen Mechanismen mehr als früher, und wir können deshalb die resistenzerhöhende Wirksamkeit eines Präparates besser als früher untersuchen. Eingehende Untersuchungen derartiger Mittel haben gezeigt, daß es oft nur eine einzelne Komponente oder eventuell sogar eine artfremde Verunreinigung ist, die für die Wirksamkeit des Präparates verantwortlich zu machen ist. So vermuten z.B. Mayr und Buschmann (60), daß zumindest ein Teil der resistenzerhöhenden Wirksamkeit von Arnika - Präparaten auf eine regelmäßig auftretende Besiedlung der Arnikablüten mit bestimmten Klebsiellen zurückzuführen ist. Es ist durchaus denkbar, daß auch die Wirksamkeit anderer Pflanzenextrakte durch die natürliche Besiedlung mit Mikroorganismen zustandekommt. Bei der Extraktion gewinnt man die Bakterienbestandteile, z.B. Endotoxine, mit, und diese können für die resistenzerhöhende Aktivität der Pflanzenextrakte verantwortlich sein.

Daß gerade Mikroorganismen, die als Kommensalen oder Symbionten jeden Makroorganismus besiedeln, eine bisher wenig beachtete Bedeutung für die Funktionsfähigkeit der Abwehrmechanismen besitzen, ist inzwischen mehrmals nachgewiesen worden (57, 83). Interessant ist dabei, daß häufig die gleiche Komponente sowohl die Abwehrsysteme stimulieren als auch inhibieren kann. Ausschlaggebend für die Art und den Grad der Beeinflussung ist neben der Dosierung des Präparates der zeitliche Abstand zu der Infektion, sowie der Applikationsmodus und die Art der Infektion bei der Belastungsinfektion.

Trotz der großen Palette von Verbindungen, die in irgendeiner Weise positiv in die Abwehrreaktionen eines Organismus eingreifen können, wird nur ein kleiner Teil heute in der praktischen Medizin zur Infektionsbekämpfung genutzt. Die Gründe hierfür sind:

1. Die therapeutische Wirkungsbreite ist sehr eng, d.h. schon geringe Überdosierungen bewirken den gegenteiligen Effekt. Sie ist dadurch sehr stark von individuellen Faktoren abhängig.
2. Eine unspezifische Reiztherapie ist vor allem gegen unspezifische, sog. " banale " Erreger wirksam; spezifische Infektionskrankheiten können dagegen kaum beeinflusst werden.
3. Die beste Wirksamkeit wird in gesunden Individuen erzielt, während Patienten, deren Gesamtabwehrlage bereits durch krankhafte Prozesse gestört ist, kaum auf eine derartige Therapie ansprechen.
4. Ein Präparat, das ein Individuum vor einer drohenden Infektion schützen soll, muß eine

sehr gute Verträglichkeit besitzen, um nicht durch Nebeneffekte die Behandlung ad absurdum zu führen. Die meisten natürlich vorkommenden Verbindungen verursachen aber vor Beginn der Resistenzsteigerung eine negative Phase, in der der Organismus eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Infektionserregern besitzt.

5. Viele hochwirksame Präparate, wie z.B. die Dextrane, sind Haptene. Ihre regelmäßige Verabreichung kann deshalb zur Sensibilisierung führen.

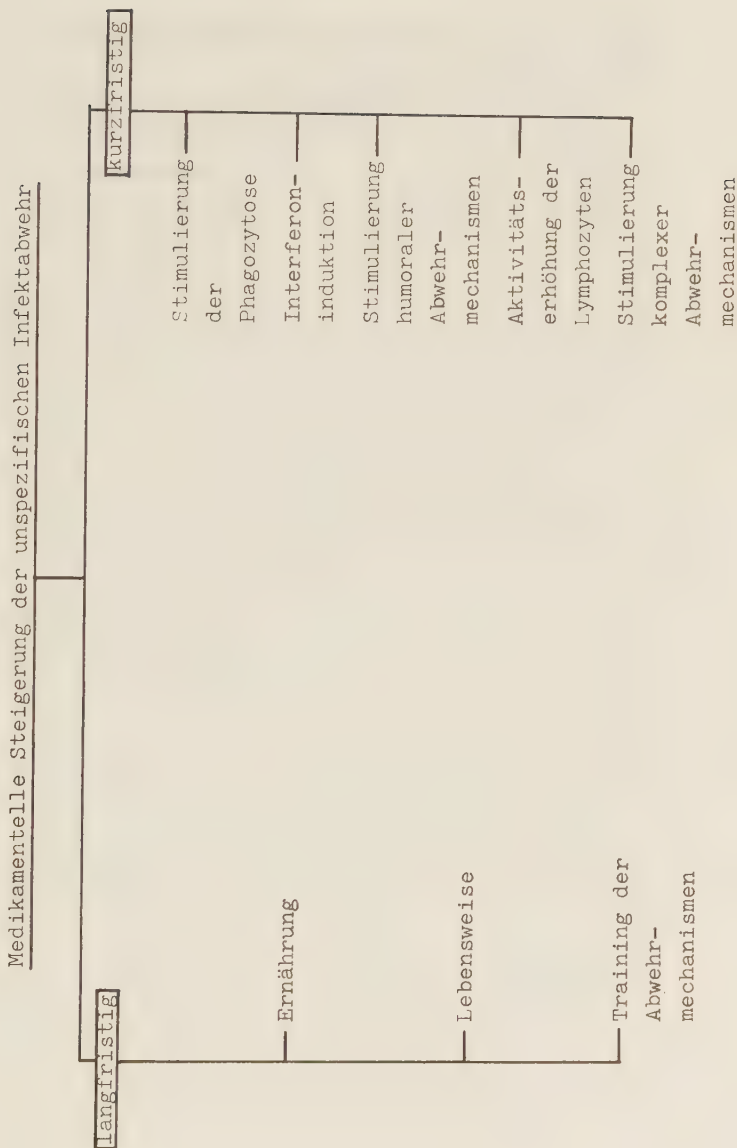
Die moderne Infektionsmedizin kann andererseits ohne hochwirksame resistenzerhöhende Mittel nicht mehr auskommen. Verantwortlich hierfür ist eine allgemeine Verschiebung der Infektionskrankheiten zugunsten jener Infektionen, die erst durch das Zusammenwirken endogener und exogener Faktoren in Erkrankungen übergeführt werden.

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand stehen uns zur Steigerung der Resistenz ganz allgemein 2 Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Langfristige Beeinflussung der unspezifischen Abwehr,
2. kurzfristige, medikamentelle Beeinflussung der unspezifischen Abwehr.

In der Abbildung 2 sind diese beiden Alternativen einander grobschematisiert gegenübergestellt. Für die Therapie von Wundinfektionen, ob sie lokal oder allgemein ablaufen, bietet sich nur die 2. Möglichkeit an.

Abbildung 2 : Medikamentelle Steigerung der unspezifischen Infektabwehr



Kurzfristige, medikamentelle Beeinflussung der unspezifischen Infektabwehr

Alle bis jetzt bekannten Mechanismen der unspezifischen Abwehr lassen sich medikamentell kurzfristig stimulieren. Qualität und Quantität der Wirkung hängen dabei ab: von der Dosierung, dem Applikationsmodus und der Art der Infektion. Der wichtigste Unterschied zu der langfristigen Beeinflussung der Resistenz besteht in der relativ kurzen Zeitspanne von der Verabreichung bis zum Wirksamwerden eines Präparates, aber auch bis zum Abklingen der Stimulierung.

Die Kenntnisse über die Möglichkeiten der medikamentellen Resistenzerrhöhung sind noch recht unvollkommen und beziehen sich meist nur auf die Stimulierbarkeit von Einzelmechanismen. So gibt es z.B. eine schier unübersehbare Literatur über die Induktion der Interferonsynthese oder über die Aktivierung zellulärer Elemente, selten aber Arbeiten, in denen der Einfluß auf möglichst alle bekannten Resistenzfaktoren geprüft wurde. Hauptgrund hierfür ist der große Aufwand an Zeit, Arbeit und Material, der für die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Testmethoden benötigt wird.

Der Nachweis einer resistenzerhöhenden Wirksamkeit bezieht sich gegenwärtig vor allem auf die Stimulierung folgender Abwehrmechanismen:

1. Phagozytose,
2. Interferonsynthese,
3. Lymphozytenaktivität,
4. humorale Resistenzfaktoren
5. komplexe Abwehrmechanismen.

Stimulierung der Phagozytose

Die Messung der Phagozytoseaktivität ist eine relativ alte Methode der Resistenzforschung. Die Zahl der untersuchten Präparate und Verbindungen ist dementsprechend groß.

Eine Beeinflussung im positiven, wie auch im negativen Sinne konnte bisher durch folgende Stoffgruppen festgestellt werden: Pflanzliche und tierische Extrakte, Spalt- und Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen, Hormone und hormonähnliche Substanzen, Kohlenhydrate, Proteine, Fette, tierische Kampf- und Giftstoffe (3, 12, 21, 41, 51, 85).

Daneben sind aber auch synthetische Substanzen, z.B. Polyanionen, oder Röntgenstrahlen in der Lage, die Phagozytoseaktivität zu erhöhen (27, 100). Auch Interferon kann die Phagozytose bestimmter Mikroorganismen unterstützen. Dabei wird allerdings nur die intrazelluläre, nicht aber die extrazelluläre Vermehrung gehemmt (28,29, 44, 48, 73).

Wichtig ist bei allen diesen Präparaten und Methoden, die geeignete Dosierung zu finden, da häufig schon eine geringe Überschreitung der Dosis toxisch sein kann, während eine zu geringe Dosis unwirksam ist. In der Praxis werden aus diesem Grunde bevorzugt Präparate bzw. häufig auch Kombinationen von wirksamen Verbindungen verwendet, die eine relativ weite therapeutische Breite besitzen. Es sind dies vor allem Pflanzenextrakte und verschiedene Eiweißpräparate.

Induktion der Bildung von endogenem Interferon

Interferon ist ein Hemmfaktor mit Proteincharakter, der in Zellen gebildet, in benachbarte Zellen, in Körperflüssigkeiten und ins Blut abgegeben wird. Zellen, die Interferon produzieren, und solche, die mit Interferon Kontakt haben oder gehabt haben, sind gegen eine Virusvermehrung geschützt. Dieser Wirkungsmechanismus oder diese Gruppe von Substanzen wurde 1957 von Isaacs und Lindenmann erstmals beschrieben (34, 43, 58). Sie scheint auch für die zelluläre Resistenz bei dem bereits 1955 von Mayr und Wittmann entdeckten Ringzonenphänomen verantwortlich zu sein (59).

Interferone sind physikalisch heterogene, biologisch verwandte Klassen von artspezifischen Proteinen, die eine Zelle als Primärantwort auf fremde Nukleinsäuren, Lymphozytenaktivatoren und andere Stoffe, wie Endotoxine, Fluorin, Tyloron und bakterielle Stoffwechselprodukte bildet. Ihre gemeinsame Funktion ist die Hemmung der Virusvermehrung in für sie homologen Zellen (15, 18). Um als Interferon zu gelten, muß eine Substanz folgende Bedingungen erfüllen:

1. Sie muß ein Protein sein.
2. Die antivirale Aktivität darf nicht auf unspezifisch toxische Ursachen zurückzuführen sein.
3. Sie muß gegen ein breites Spektrum nicht verwandter Viren wirksam sein.
4. Sie muß die Replikation des Virus durch einen intrazellulären Mechanismus hemmen, der zelleigene RNS- und Proteinsynthese einschließt.
5. Sie muß bei pH 2,0 stabil sein.

6. Im homologen System muß die antivirale Aktivität höher sein.
 7. Vorkommen und Bildung müssen durch eine Stimulation verursacht sein.
 8. Sie darf nicht antigen wirksam sein.
 9. Die antivirale Aktivität darf nicht durch ein wirksames Antiserum gegen das induzierende Agens beeinflußt werden.
- (25, 58, 88)

Die physikalisch - chemischen Eigenschaften der meisten Tierinterferone sind in Tabelle 8 zusammengefaßt. Die Angaben über Molekulargewicht und isoelektrischen Punkt umfassen die bisher bekannt gewordenen Werte. Diese schwanken jedoch in weiten Bereichen, da die untersuchten Interferone verschiedenen hoch gereinigt waren. Diese Tatsache erklärt auch die widersprüchlichen Angaben in der Literatur. Mit den bisher bekannten Methoden ist eine vollständige Entfernung des Fremdeiweißgehaltes noch nicht möglich. Daher gibt die Empfindlichkeit von Interferonen gegenüber Trypsin und anderen Proteasen und die Resistenz gegenüber Nucleasen, Karbohydrasen und Peptidasen wertvolle Informationen über den chemischen Aufbau der Interferone. Interferon wird nicht laufend im Organismus gebildet, sondern muß induziert werden. Natürliche Induktoren sind bevorzugt Virusinfektionen; daneben können auch bestimmte Bakterien und Pilzinfektionen den Organismus zur Interferonbildung anregen. Das gleiche gilt für bakterielle Endotoxine und Schimmelpilzextrakte.

Bei chronischen Krankheiten und latenten Infektionen ist die Interferonstimulierung ein pathogenetisch sehr wichtiger Faktor, hier halten sich offenbar Interferonbildung und Virusvermehrung die

Tabelle 8 :

Grundlegende Eigenschaften, die den Interferonen
=====
einiger Tierspezies gemeinsam sind (nach Finter)
=====

Chemische Eigenschaften	Protein oder Glykoproteid - durch proteolytische Enzyme zerstörbar - durch Agenzien, die mit bestimmten Aminosäuren reagieren, zerstörbar - durch Periodat zerstörbar - durch Peptidasen, Karbohydrasen, Lipasen, Rezeptor zerstörendes Enzym (RDE) nicht zerstörbar
Molekulargewichte	20 000 bis 100 000 - nicht dialysierbar - nicht sedimentierbar bei z.B. 100 000 g für 2 h
IEP	Im Bereich von pH 6,5 bis pH 7,5
Stabilität	Meist im Bereich von pH 2 bis pH 10 oder pH 11 Bei 36° C, aber auch bei 56° C, manchmal sogar höher manche Interferone werden durch β - Propiolakton, UV Bestrahlung und Röntgen- bestrahlung zerstört

Waage.

Zur Interferonbildung scheinen nur kernhaltige Zellen befähigt zu sein, die einen bestimmten Reifegrad erreicht haben (79). Embryonale Zellen niedriger Entwicklungsstufen bilden wenig Interferon.

Die Fähigkeit zur Bildung von interferonartigen Proteinen ist im Wirtszellgenom verankert. Unter Berücksichtigung des Modells zur genetischen Regulation der intrazellulären Proteinsynthese von Jacob und Monod kommt man zu folgendem, bisher jedoch noch rein hypothetischen Modell :

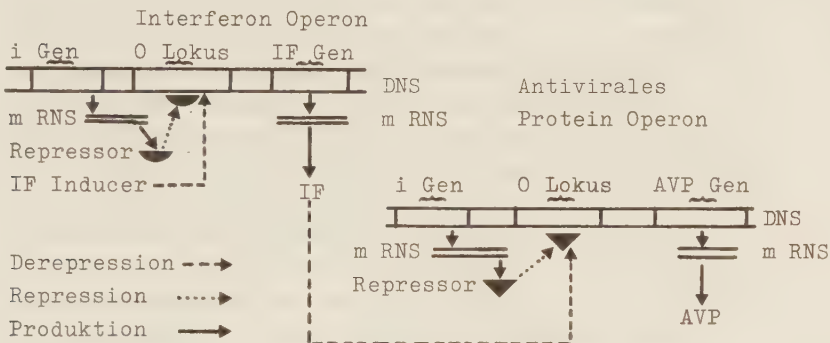


Abbildung 3 : Schematisches Modell der genetischen Regulation für die Induktion von Interferon (nach Kleinschmidt)

Das Modell besteht aus 2 Strukturgenen, eines für die Interferonsynthese (IF Gen), ein weiteres für die Synthese des antiviralen Proteins (AVP Gen). Vom *i* Gen wird ein Repressor produziert, der über den *O* Locus das IF Gen hemmt. Die Aktivierung des IF Gens (Derepression) erfolgt durch einen Inducer, der den Repressor bindet und unwirksam

macht. Die Transkription des IF Gens wird von einer m-RNS durchgeführt, die dann zu Interferon umgebaut wird. Dieses Interferon aktiviert seinerseits das AVP Gen zur Bildung des antiviralen Proteins, das dann für die dem Interferon zugeschriebenen Funktionen verantwortlich ist (32, 50).

Besondere Bedeutung besitzt eine schnelle Interferonbildung für die Begrenzung von Lokal- oder Wundinfektionen. Eine rasche Synthese verhindert die Erreger-, insbesondere die Virusausbreitung und auch die Einschleusung von Erregern in die Blutbahn.

Längere Zeit nahm man an, daß sich die intrazelluläre Bildung von bakteriellem und viralem Interferon grundsätzlich unterscheiden (11, 22). So vertrat man bis vor kurzem die Ansicht, daß bakterielle Endotoxine lediglich die Freisetzung von bereits präformiertem Interferon bewirken, während Viren eine aktive Interferonbildung stimulieren (19, 105). Im Tierversuch ließ sich nun nachweisen, daß auch Endotoxin zur Bildung von Interferon führt (104). Diese Befunde machen es verständlich, warum bakterielle Infektionen durch virales und Virusinfektionen durch Endotoxin - induziertes Interferon beeinflußt werden können.

Neben der natürlichen Induktion von Interferon im Verlaufe eines Infektionsgeschehens kann man die Bildung von Interferon auch künstlich, medikamentell induzieren. Dafür ist vermehrungsfähiges Virus nicht notwendig. Auch UV - inaktiviertes Virus stimuliert die Interferonbildung (19, 64).

Bis vor kurzem nahm man an, daß für eine Interferonbildung doppelsträngige RNS erforderlich ist. Inzwischen weiß man, daß die Gruppe der Interferon-inducer von animalen oder bakteriellen Viren in vermehrungsfähiger oder inaktivierter Form über

natürliche oder synthetische Nukleinsäuren, besonders RNS, und Bakterienendotoxinen bis hin zu den verschiedensten synthetischen Makromolekülen aus dem Bereich der Kunststoffchemie reicht. Wie die Auslösung der Induktion durch obige Substanzen erfolgt, ist weitgehend unbekannt (19). Nur von den viralen Inducern ist bekannt, daß sie in den Frühstadien der Virus - Zell - Assoziierung erfolgt, daß keine Synthese neuer viraler RNS notwendig ist und daß sie entweder bei der Adsorption, Penetration oder beim uncoating einsetzt. Eine Übersicht über die Einteilung der Interferoninducer nach Vilcek gibt Tabelle 9.

Die antivirale Wirkung von Interferon beginnt 1 bis 2 Stunden nach Applikation eines Inducers und erreicht nach 12 bis 24 Stunden ein Maximum. Das Virus selbst wird nicht beeinflußt, Adsorption, Penetration und " uncoating " laufen ungestört ab (88). In der interferonhaltigen Zelle wird die Translation viraler RNS gehemmt (7). Daraus folgt eine Hemmung der Bildung der Frühenzyme, wie DNS Polymerase, Thymidinkinase und wahrscheinlich auch der RNS Polymerase. Interferon wirkt nach dem " Alles - oder - nichts - Prinzip ": entweder wird die Virusproduktion für kurze Zeit total gehemmt oder sie läuft bei hohen Infektionsdosen ungestört ab. In dieser Zeit kann der Organismus seine anderen Abwehrprozesse anlaufen lassen (13).

Interferon wirkt gegenüber den meisten Virusarten, gleichgültig, ob behüllt oder unbehüllt. Es bestehen allerdings graduelle Unterschiede. Das breite Wirkungsspektrum beruht darauf, daß Interferon nicht spezifisch gegen eine Virusinfektion gebildet wird, sondern ein allgemeiner Abwehrmechanismus im Rahmen der unspezifischen Infektabwehr ist.

Tabelle 9 :

Einteilung der Interferoninducer (nach Vilcek)
=====

<u>Gruppe</u>	<u>Induktion an:</u>
1. Viren	Vielzahl von Zell - systemen
2. Doppelsträngige RNS (synthetisch)	Vielzahl von Zell - systemen
3. Lymphozytenaktivatoren (PHA und andere unspe- zifische Substanzen)	Lymphozyten
4. " Andere " Inducer (Endotoxine, Fluorin, Tyloron, bakterielle Stoffwechselprodukte)	Lymphoretikuläre Zel- len (Lymphozyten, Makrophagen)

Aktivitätserhöhung der Lymphozyten

Seit langem bekannt und in der Forschung vielseitig verwendet, ist die Stimulierbarkeit der Lymphozyten durch verschiedene Pflanzenextrakte, wie z.B. durch Phythämagglutinin (PHA), Concanavalin, Pokeweed - Extrakt, Levamisol u.a., die man deshalb als " Lymphozytenmitogene " bezeichnet. In der Praxis wird ihre Verwendung vor allem zur Behandlung bestimmter Tumoren diskutiert. So wurden erste Versuche bei menschlichen Neoplasien durchgeführt. Dazu wurden Lymphozyten des Tumorträgers in vitro mit PHA stimuliert und die autogenen transformierten Lymphozyten wieder reinfundiert (26). Auch die direkte Verabreichung von derartigen Lymphozytenmitogenen ist in Tierversuchen und in einzelnen Fällen beim Menschen zum Strahlenschutz und zur Therapie von aplastischen Anämien und Panmyelopathien versucht worden. Die Ergebnisse sind aber sehr widersprüchlich und lassen den Einsatz derartiger Präparate in der Praxis noch nicht zu.

Schließlich wird noch die Verabreichung von aus aktivierten Lymphozyten gewonnenen Transferfaktoren zur Aktivitätserhöhung der Lymphozyten diskutiert. Auch die alten Verfahren, direkt homologe oder heterologe Aufschwemmungen von Lymphozyten zu applizieren, werden noch geübt. Embryonale Organe eignen sich hierfür besser als ausdifferenzierte.

Stimulierung humoraler Resistenzfaktoren

Angaben über die Möglichkeiten der Stimulierung humoraler Resistenzfaktoren sind in der neueren Literatur nur vereinzelt und dann in der Regel im Zusammenhang mit anderen Abwehrmechanismen zu finden. Man gewinnt fast den Eindruck, als ob seit der Zeit, da man einsehen mußte, daß das von Pillemer (78) entdeckte Properdin nicht die hochgespannten Erwartungen als zentraler humoraler Resistenzfaktor erfüllte, eine gewisse Scheu herrscht, dieses zwar interessante und wichtige, andererseits aber schwierige Gebiet weiter zu bearbeiten.

Ein anderer Grund hierfür ist aber auch die Tatsache, daß man schon sehr früh erkannte, daß die humoralen Resistenzfaktoren, und hier vor allem das Komplement, für eine Vielzahl von Reaktionen des Resistenz- wie auch des Immunsystems eine zentrale Bedeutung besitzen und deshalb ihre Stimulierung nie losgelöst von den übrigen Abwehrmaßnahmen des Organismus gesehen werden darf.

Man kann also schon heute mit einiger Sicherheit sagen, daß Präparate, die irgendeinen Abwehrfaktor aktivieren, auch eine Erhöhung der Serumfaktoren zur Folge haben können.

Stimulierung komplexer Abwehrmechanismen

Je intensiver die Vorgänge bei der Stimulierung der Abwehr und der Einfluß verschiedener Präparate auf die einzelnen Resistenzfaktoren untersucht werden, um so deutlicher wird, daß es wohl kein Präparat gibt, das lediglich einen Faktor oder einen Reaktionsmechanismus losgelöst von den anderen aktiviert. Die Untersuchungsergebnisse der letzten Jahre zeigen, daß in der Vergangenheit

durch spezielle Fragestellungen der verschiedenen Arbeitsrichtungen der Eindruck entstanden war, als ob z.B. eine Substanz, die als Interferoninducer wirkt, keine anderen Aktivitäten im Organismus entwickeln könne. Nach neueren Erfahrungen scheint aber die Frage, ob alle oder nur einzelne Resistenzfaktoren stimuliert werden, mehr ein Problem der Dosierung als das der Spezifität zu sein. Die Hauptursache hierfür kann in den engen Wechselbeziehungen gesucht werden, die nicht nur zwischen den einzelnen Faktoren des Resistenzsystems oder des Immunsystems, sondern auch zwischen diesen beiden großen Abwehrsystemen des Organismus möglich sind.

Ein gutes Beispiel hierfür liefert das Interferon. Kürzlich wurde nachgewiesen, daß exogenes Interferon nicht nur die Makrophagen und Lymphozyten stimulieren (28, 29, 44, 48, 73, 75, 96, 101), sondern in hohen Dosen auch toxisch wirken kann. (30). Dementsprechend können Präparate, die die Bildung von endogenem Interferon induzieren, bei ungünstiger Dosierung einen derartigen negativen Effekt entwickeln.

Neben den Makrophagen und Lymphozyten steht aber auch das Komplement in enger Wechselwirkung mit dem Interferon. Vor einigen Jahren machten bereits Rathova et al. (82) darauf aufmerksam, daß der Interferonspiegel und der Komplementgehalt im Serum eng miteinander korrelieren. Bisher deutete man diese Beobachtung noch dahingehend, daß durch die Interferonsynthese in irgendeiner Form Komplement verbraucht wird. Heute erklärt man sich dieses Zusammenspiel durch zelluläre Vorgänge. Aktivierte Makrophagen und B-Lymphozyten sind in der Lage, Interferon zu produzieren. Beide Zelltypen besitzen gleichzeitig aber einen Rezeptor für die C 3-Kompo-

nente. Es wäre also denkbar, daß durch diese aktivierten Zellen des Abwehrsystems einmal Komplement verbraucht wird, der entstehende Komplementmangel aber andererseits die intensive Neubildung von Komplement induziert. Derartige Vorgänge wurden von Rathova et al. (83) beim Arbeiten mit NDV beobachtet, allerdings nicht in diesem Sinne gedeutet.

Die Reihe dieser Beispiele ließe sich beliebig erweitern, sie führt aber letzten Endes immer wieder zu der Vermutung, daß derartig eng ineinander übergehende Mechanismen nur höchst selten isoliert aktiviert werden können. Vielleicht muß man sich die Reaktion der Abwehrsysteme eines Organismus, ähnlich wie die des Komplementsystems, als eine kaskadenartige Kettenreaktion vorstellen. Je nach Dosierung und Aktivität einer resistenzerhöhenden Substanz würde dieser Vorgang ganz oder teilweise ablaufen. Damit könnte auch die unterschiedliche Wirksamkeit der einzelnen Präparate erklärt werden.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Versuchstiere

Kaninchen

Bei allen Versuchen verwendeten wir männliche Albinokaninchen (2,5 kg Gewicht), die von der Firma Grimm in St. Erasmusau bezogen wurden. Die Tiere saßen in Einzelkäfigen aus Metall und erhielten pelletiertes Fertigfutter und Trinkwasser ad libitum.

Mäuse

Es wurden weibliche NMRI Tiere eingesetzt, die die Firma Süddeutsche Versuchstierfarm in Tuttlingen mit 20 g / Tier lieferte. Sie wurden in Gruppen zu 5 Tieren in Makrolon-Käfigen mit Sägespänen als Einstreu und pelletiertem Fertigfutter und Trinkwasser ad libitum gehalten.

3.1.2. Art und Technik der Wundsetzung

Untersuchungen über Wundheilung können nach folgenden Kriterien durchgeführt werden :

1. Reißfestigkeit von Inzisions - oder Laparatomiewunden (94, 98)
2. Verkleinerung flächenhafter Hautdefekte (67 - 72, 94)
3. Zuwachsgeschwindigkeit bei Wunden mit Substanzverlust (Lochtest) (17, 26, 31, 36 - 39)
4. Kollagenbildung nach verschiedenen Bestimmungsmethoden (1, 16, 54, 79, 94)
5. Histologische Untersuchungen des Wundheilungsablaufes (94).

In vorliegender Arbeit entschieden wir uns für Methode 2 und 3, dazu haben wir noch ein eigenes Modell zur Untersuchung von Wundinfektionen entwickelt.

Bei Methode 3 benutzten wir das von Heite beschriebene Modell (36 - 39), das auch andere Autoren angegeben haben (17, 26, 31). Über Nacht ausgenüchterte Kaninchen wurden mit Ketanest - Rompun narkotisiert (20 mg/kg Ketanest, 2mg/kg Rompun, jeweils subkutan). Nach 10 bis 15 Minuten trat eine reflexlose Narkose ein, die etwa 30 bis 40 Minuten anhielt. Die Tiere schliefen etwa 1 1/2 bis 2 Stunden nach. Bei den narkotisierten Tieren wird nach Entfernen der oberflächlichen Haare im gefäß- und knorpelfreien Teil das Kaninchenohr perforiert (Durchmesser 7 mm). Ein Teil der Versuche wurde an röntgenbestrahlten Wunden vorgenommen, wie es Heite ursprünglich vorgeschlagen hat (siehe Abschnitt 3.1.3.), bei einem anderen Teil der Versuche beobachteten wir die Wundheilung an nicht bestrahlten Ohren.

Zur Untersuchung von künstlich infizierten Wunden

skarifizierten wir die enthaarte Kaninchenhaut nach der Herzberg - Methode (63). Die Haare auf dem Rücken der Tiere werden am Tag vor der Wundsetzung im Ätherrausch gerupft, die restlichen feinen Haare mit einem Klingenrasierer entfernt. Unmittelbar vor Versuchsbeginn skarifiziert man mit einer feinen Lanzette 2 bis 3 Quadrate von 4 bis 5 cm Kantenlänge, möglichst von oben nach unten. Es wurde darauf geachtet, daß beim Skarifizieren keine Hautblutung, sondern eine traumatische Quaddelbildung auftrat. Auf die Skarifikationsfelder sind die verwendeten Erreger mittels Pipette aufgetragen worden. Pro Skarifikationsfeld wurden 0,05 ml der Erregersuspension verimpft.

Methode 2 zur Untersuchung der Wundheilung führten wir bei Mäusen durch. Sie ist von Messerschmidt eingehend beschrieben worden (67 - 72). Nach dem oberflächlichen Entfernen der Rückenhaare wurde bei den Tieren mit einem Stempel von Pfenniggröße mit Neutralrot eine Farbmarke in der Mitte der Rückenhaut aufgebracht. Die gefärbte runde Stelle schneidet man in einer Äther - Chloroform Narkose mit der Schere aus. Die so entstandene Wunde, die bis auf die Faszie der Rückenmuskulatur reicht, bleibt völlig offen und unbehandelt. Die entstandenen Wunden hatten eine Fläche von 160 bis 230 mm². Mit diesem Modell wurde der Praemunitätsinducer auch auf seine Wirksamkeit bei Kombinationsschäden untersucht. Die Mäuse erhielten dabei 2 Tage vor der Wundsetzung eine Ganzkörper - Bestrahlung mit 500 R (siehe Abschnitt 3.1.3.).

3.1.3. Bestrahlung der Wunden

Die Bestrahlung der Kaninchen und Mäuse erfolgte mit einer Röntgenapparatur der Firma C.H.F. Müller in Hamburg. Der Fokus - Tier-Abstand betrug 40 cm, die Spannung 250 kV bei 12 mA und einer Dosisleistung von 106 R/min, Eigenfilterung der Röhre 6 mm Al, Halbwertsdichte 1,9 mm Cu. Wir benutzten ein Duplex - Dosimeter Typ 2222 der Firma PTW in Freiburg, ausgeblendet wurde mit einer P 6 Lochblende, die eine Blendenöffnung von 10 mm hatte. Damit erreichte die direkt bestrahlte Fläche einen Durchmesser von 4 cm.

Die am Ohr lokal zu bestrahlenden Kaninchen waren in einem Schutzkäfig (2 mm Blei) untergebracht (Höhe 16 cm, Breite 31 cm, Länge 58 cm), der nur das zu bestrahlende Ohr freiließ. Es wurde ebenfalls durch einen Bleimantel geschützt. Durch eine Öffnung (2,9 cm Durchmesser) wurde ein Teil des Ohres mit 1500 R bestrahlt.

An einem Phantom bestimmten wir die Restkörper - Bestrahlung mit LiF Dosimetern bei Bestrahlung des rechten Ohres. Dabei wurden folgende Werte festgestellt :

Linkes Ohr	2,4 R
Ohrgrund links	0,277 R
Oberkiefer links	0,04 R
Innenseite Ohr links	0,029 R
Widerrist	0,035 R
Extremitätenspitze vorne links	0,037 R
Letzte Rippe links	0,029 R
After	0,025 R
Extremitätenspitze hinten links	0,023 R
Extremitätenspitze hinten rechts	0,028 R
Lendenwirbelsäule	0,026 R
Ohrtrand vorne rechts	1,426 R

Ohrrand hinten rechts	1,450 R
Ohransatz oben (rechts)	0,03 R
Ohransatz unten (rechts)	0,078 R
Brustwirbelsäule	0,019 R

Die Mäuse wurden nach der Methode von Messerschmidt
(68) mit der gleichen Anlage unter gleichen Bedingungen mit 500 R Ganzkörper - bestrahlt.

3.1.4. Künstliche Infektion der Wunden

Bakterien

Pseudomonas aeruginosa H 2 (Stammsammlung des Institutes) wurde auf hauseigenen Agarplatten bei 37°C gezüchtet und 24 Stunden nach dem Beimpfen geerntet. Wir schwemmten den Keim mit 2 ml physiologischer Kochsalzlösung ab. Die Suspension stellten wir auf eine Trübung der Dichte $D = 10$ ein, im Vergleich zu BaSO_4 . Davon verimpften wir dann 0,05 ml auf jedes Skarifikationsfeld.

Daneben verwendeten wir *Streptococcus zooepidemicus* (Stammsammlung des Institutes). Er wurde auf Blutagarplatten gezüchtet und nach 24 Stunden geerntet. Die Gebrauchsverdünnung wurde auf eine Dichte von $D = 1$ nach BaSO_4 eingestellt. Diese Suspension verdünnten wir einmal 1 : 100 und einmal 1 : 1000 und verimpften 0,05 ml auf jedes Skarifikationsfeld.

Virus

Als Modellvirus diente *Vaccinia* - Virus, Stamm Elstree. Es wurde auf der Chorioallantoismembran 10 Tage alter Hühnerembryonen vermehrt und nach entsprechender Aufbereitung als Lyophilisat bei $+4^{\circ}\text{C}$ gelagert. Das Lyophilisat hatte im Kaninchenversuch bei kutaner Titrierung einen Titer von 8×10^6 PBE / ml (Pockenbildende Einheiten). Zur Belastung der Wunden verdünnten wir es 10^{-3} , 10^{-4} und 10^{-5} . Von jeder Verdünnungsstufe wurden 0,05 ml auf ein Skarifikationsfeld gegeben.

3.1.5. Bewertungskriterien der Wundheilung

Die Heilung der Wunden mit Substanzverlust in den Kaninchenohren verfolgten wir durch die Bestimmung des Durchmessers. Dazu wurden die Wunden zweimal wöchentlich mit einem sterilen Metallkonus gemessen. Die ermittelten Werte ergeben graphisch dargestellt eine Kurve, mit deren Hilfe sich die Heilungsgeschwindigkeit untersuchen läßt (36 - 39).

Die Wunden in der Rückenhaut von Mäusen zeichneten wir nach 6 Stunden, nach 24 Stunden und dann jeweils nach 3 bis 5 Tagen bis zur vollständigen Abheilung auf eine Transparentfolie für Tageslichtprojektoren (Geha 432 S/C 100). Diese Folie wurde dann fotografiert. Die Fläche des darauf sichtbaren Umfangs der gesetzten Wunden bestimmten wir dann mit einem Planimeter (OTT Kompensationspolarplanimeter Typ 30 112). Die graphisch dargestellten Werte sind die arithmetischen Mittelwerte der Wundflächen aller behandelten Mäuse an einem Tag.

Die Bewertung der virusinfizierten Wunden wurde wie folgt während eines Beobachtungszeitraumes von 21 Tagen vorgenommen :

1. Titer des Virus an Pockenbildenden Einheiten / ml. Der Titer wurde durch die Zahl der Pockenherde pro Verdünnung / Skarifikationsfeld umgerechnet, auf 1 ml bestimmt und stellt den Mittelwert aus den verwendeten Versuchstieren dar. Es sollten hierdurch Titerunterschiede zwischen praemunisierten und nicht praemunisierten (bzw. Placebo) Tieren erfaßt werden.
2. Durchmesser der Einzelpusteln in dem Skarifikationsquadrat der letzten positiven Verdünnung

3. Qualität (Tiefe, Breite usw.) der zentralen Nekrosen in den einzelnen Pusteln, bewertet mit + bis ++++
4. Ödematisierung des Skarifikationsfeldes, bewertet mit + bis ++++
5. Rötung des Skarifikationsfeldes, bewertet mit + bis ++++
6. Verschorfung der Skarifikationsstriche, bewertet mit + bis ++++
7. Mitreaktion der Umgebung der Pustel, bewertet mit 0 bis ++++
8. Zeit bis zum Abfall der eingetrockneten Pusteldecken (Krusten)
9. Allgemeinbefinden der Tiere : Fieber, Generalisierung des Erregers usw..

3.1.6. Aktive Praemunisierung

Für die aktive Praemunisierung wurde ein im Institut von A. Mayr entwickelter biologischer Inducer (M - HP) benutzt, der sich beim Menschen zur Behandlung von Herpes - Infektionen, insbesondere Herpes zoster und beim Hund zur Prophylaxe und Therapie des Welpensterbens bereits seit längerer Zeit bewährt hat. Bei dem Inducer handelt es sich um ein aus avirulenten Avipoxviren hergestelltes Präparat, das pyrogenfrei ist. Beim Kaninchen wurde der Inducer wie folgt appliziert :

- 2 mal 0,5 ml intranasal
- 4mal 0,5 ml intranasal
- 1 mal 2,0 ml intraperitoneal
- 1 mal 0,5 ml conjunctival
- 1 mal 1,0 ml intravenös
- 2 mal 1,0 ml intravenös
- 2 mal 1,0 ml intravenös und 1 mal 1,0 ml subkutan
- 1 mal 1,0 ml intraperitoneal und 1 mal 0,5 ml intranasal.

Bei Mäusen wurden folgende Applikationsarten angewendet :

- 4 mal 0,1 ml intraperitoneal
- 4 mal 0,05 ml intranasal

In obigen Dosierungen traten keine toxischen Schäden auf.

Als Placebo applizierten wir jeweils im gleichen Rhythmus die gleiche Menge Suspensionsmittel des Praemunitätsinducers. Dabei handelt es sich um sterile, pyrogenfreie Rinderamnionflüssigkeit (RAF).

Kontrollinducer

Um die Interferon - induzierenden Eigenschaften des untersuchten Praemunitätsinducers M - HP bewerten

zu können, wurden Kaninchen vergleichsweise mit 2 herkömmlichen, klassischen Interferon - Inducern behandelt. Poly I : C, eine synthetische Nukleinsäure, bezogen wir von der Firma Serva. Wir applizierten einmal 500 Gamma / kg Körpergewicht an ein Tier. Die Serumproben entnahmen und behandelten wir nach dem Schema, das in Abschnitt 3.1.8. angegeben ist.

Als weiterer Kontrollinducer diente Newcastle-disease-Virus (NDV) mit einem Titer von $10^{8,5}$ KID₅₀ / 1 ml aus der Stammsammlung des Institutes. Ein Tier erhielt einmal 1,0 ml intravenös. Die Serumproben wurden wie oben gewonnen und behandelt.

3.1.7. Messung der Phagozytoseaktivität

Das Verfahren basiert auf der Bestimmung der Ausscheidungsrate von Kohlepartikeln aus dem zirkulierenden Blut. Intravenös injizierte Partikel werden von den Kupfferschen Sternzellen der Leber, den Sinuszellen der Milz und den Alveolarmakrophagen der Lunge abgefangen. Die Eliminierungsgeschwindigkeit dieser Partikel aus dem Blutkreislauf kann als Kriterium für die Bestimmung des Funktionszustandes dieser Zellen herangezogen werden.

Den Mäusen wurde der Praemunitätsinducer auf verschiedene Weise und in verschiedenen Zeitabständen appliziert und die Phagozytoserate bestimmt. Für die Injektion wurde eine Rußdispersion C 11 / 1431 a der Firma Günther Wagner, Hannover, benutzt, die 10 % Gasruß (Teilchengröße 200 - 300 Å), 4,3 % Fischleim und 1 % Karbolsäure in destilliertem Wasser gelöst enthält. Vor Gebrauch ist sie jeweils 15 Minuten lang bei 3000 U / min zentrifugiert worden, um eventuell vorhandene größere Partikel zu entfernen.

Die Aufstellung der Eichkurve erfolgte unter Zusatz verschiedener Mengen Rußdispersion zu einer konstanten Menge hämolysierten Mäuseblutes und anschließender Messung der Extinktion im Spektralfotometer bei 675 nm Wellenlänge.

Im Hauptversuch erhielten die 25 g schweren Mäuse je 0,25 ml einer 16 % igen, mit 1 % iger warmer Gelatinelösung verdünnter Rußdispersion intravenös appliziert. Die Rußkonzentration in den verwendeten Mäusen betrug demnach 16 mg / 100 g Kgw. Nach Ablauf von 1,5,10,15 und 20 Minuten nach der Injektion wurden jeder Maus jeweils 0,025 ml Blut aus dem retroorbitalen Venenplexus mittels heparinisierten Kapillaren entnommen, in 3 ml einer 0,1 % igen Sodalösung hämo-

lysiert und die Extinktion bei 675 nm gemessen. Mit Hilfe der Eichkurve wurden die ermittelten Extinktionswerte in mg Kohle / 10 ml Blut umgerechnet, logarithmiert und für sämtliche Werte einer Versuchs- bzw. Kontrollgruppe die Regression berechnet. Der Regressionskoeffizient entspricht dem Phagozytoseindex K und gibt die Ausscheidungsgeschwindigkeit der Kohle-Partikel aus dem Blutkreislauf an.

3.1.8. Messung der Interferonbildung

Kaninchen wurde 2, 6, 24, 72 und 120 Stunden nach der Applikation des Inducers Blut entnommen. Eine Hälfte der Serumproben füllten wir in Kunststoffröhrchen und lagerten sie bei -20°C . Die andere Hälfte zentrifugierten wir bei 3000 U / min 30 Minuten lang. Dann erfolgte eine Dialyse gegen ein mehrfaches Volumen eines Na - Glycinpuffers bei pH 2,0 über 24 Stunden. Anschließend wurde mit einem Puffer von pH 7,4 neutralisiert und das Serum erneut 30 Minuten bei 3000 U / min zentrifugiert. Die so erhaltenen Serumproben wurden in 4 - er Potenzen bis 1 : 1024 verdünnt (Verdünnungsmittel = Erhaltungsmedium der Zellkultur ohne Serumzusatz). Überstiegen die festgestellten Titer 1 : 1024, so titrierten wir die Proben erneut in Verdünnungen bis 1 : 16 384. Die dialysierten Proben wurden nach Versuchsende ebenfalls bei -20°C in Kunststoffgefäßen gelagert. Die nicht dialysierten Proben dienten bei Bedarf zu Wiederholungsuntersuchungen.

Der quantitative Nachweis von Interferon erfolgte in Zellkulturen, die mit standardisierten Virusmengen infiziert wurden. Unter den zur Verfügung stehenden Techniken, die bei Mayr und Bachmann (63) und Finter (19) ausführlich dargestellt sind, wählten wir den Plaque - Hemmtest aus, der in homologen permanenten Kaninchen - Nieren - Zellen (RK 13) durchgeführt wurde. Die Zellen stammen aus der Institutsammlung. Wir züchteten sie in Glaskulturgefäßen mit Medium 199 (63), 10 % Kälberserum und dem üblichen Zusatz an Antibiotika. In Plastik - Petrischalen wurden 3×10^5 Zellen / ml eingesät. Als Erhaltungsmedium diente Medium 199 mit 2 % Kälberserum und Antibiotika.

Plaquebildung

Hierzu verwendeten wir Plastik - Petrischalen (60 x 15 mm, Firma Falcon Plastics). RK 13 Kulturen waren nach 48 Stunden dicht ausgewachsen (CO_2 Brutschrank bei 37°C). Das Erhaltungsmedium wurde dann entfernt, die Kulturen mit PBS (Phosphat buffered saline) gewaschen und mit 1 ml der zu untersuchenden Serumverdünnung beschickt. Nach einer Einwirkungszeit von 16 Stunden wurde das Inokulum abgesaugt und nach Waschen der Kultur jedes Schälchen mit 0,2 ml der Testvirusverdünnung infiziert, die 70 bis 100 Plaque - bildende Viruseinheiten enthielt. Nach einer Adsorptionszeit von 1 Stunde wurde der Zellrasen mit einem Agaroverlay überschichtet. Es bestand aus doppelt konzentriertem Medium mit MEM, 20 % Kälberserum und 1% Agar.

Verwendete Testviren

RK 13 Kulturen infizierten wir entweder mit Sindbis - Virus A 86 in der 12. FHE Passage (Titer $10^{8,75}$ KID₅₀ / 1 ml, die Verdünnung 1 : 300 000 entsprach 70 - 100 PFU) oder mit VSV (Virus der vesikulären Stomatitis), Stamm Indiana in der 12. RK 13 Passage (Titer $10^{7,5}$ KID₅₀ / 1 ml, Verdünnung 1 : 10 000 entsprach 70 - 100 PFU).

Kulturen, die mit VSV infiziert wurden, fixierten und färbten wir nach 24 Stunden mit 10 % Formalin und Karbolfuchsin. Kulturen, die mit Sindbis behandelt wurden, fixierten und färbten wir in gleicher Weise, jedoch nach 4 Tagen.

Die gebildeten Plaques wurden auf einem Koloniezählgerät der Firma Funke und Gerber abgelesen. Der Interferongehalt wurde in Interferoneinheiten pro ml ausgedrückt (ED₅₀ = Effektive Dosis 50 %). Eine ED₅₀

ist der reziproke Wert der letzten Verdünnungsstufe des Untersuchungsmaterials, in der noch mindestens eine 50 % ige Reduktion der Zahl der Plaques gegenüber den entsprechenden Kontrollen auftritt. Bei allen Titrationen liefen mindestens 10 Schälchen als unbeimpfte Kontrollen mit.

Standardinterferone

Um die Ergebnisse der verschiedenen Plaqueteste vergleichen zu können, ließen wir in jedem Versuch zusätzlich zwei Standardinterferonproben parallel laufen.

1. Kaninchen - Referenzinterferon des National Institute of Health

Eine Ampulle enthielt 20 000 Einheiten Interferon. Wir verdünnten sie so, daß wir Proben zu 400 Einheiten erhielten, die bei -80°C in Kunststoffgefäßen gelagert wurden. Im Rahmen jeder Titration verdünnten wir jeweils eine Probe wie die zu untersuchenden Serumproben und bestimmten die erhaltenen Interferoneinheiten.

2. Laboreigener Standard

Ein Kaninchen - Referenzserum, das wir durch Induktion mit Poly I : C von einem Kaninchen erhielten und einen konstanten Titer von $1840 \pm 1,3$ im RK 13 / Sindbis System bzw. $4082 \pm 6,2$ im RK 13 / VSV System erreichte, diente als weiterer Standard.

4. Versuche und Ergebnisse

4.1. Verlauf der Wundheilung ohne Belastung mit und ohne Praemunisierung

Da Wundheilung und Wundinfektion nicht getrennt betrachtet werden können, versuchten wir zuerst abzuklären, ob eine aktive Praemunisierung mit M - HP die ungestörte Wundheilung beeinflusst. Dazu wurden folgende Versuche durchgeführt.

Mit Hilfe des Wundheilungsmodells von Heite am Kaninchenohr untersuchten wir folgende Dosierungen des Praemunitätsinducers :

2 mal 0,5 ml intranasal in 4 Stunden

1 mal 1,0 ml intravenös

2 mal 1,0 ml intravenös in 4 Stunden

1 mal 1,0 ml intravenös, 6 Stunden danach 1 mal 1,0 ml subkutan, 18 Stunden danach 1 mal 1,0 ml intravenös,

beginnend jeweils unmittelbar nach der Wundsetzung.

Abbildung 4 gibt den Verlauf der Wundheilung nach zweimaliger intranasaler, sowie ein- und zweimaliger intravenöser Applikation von M - HP wieder. Durch den Inducer wurde die Wundheilung gegenüber den mit Placebo behandelten Kontrollwunden nicht nennenswert beeinflusst. Die dargestellten Mittelwerte wurden durch Messungen an 4 Tieren gewonnen.

Eine positive Beeinflussung der Wundheilung trat dann auf, wenn der Inducer 3 mal, und zwar zweimal intravenös und einmal subkutan verabreicht wurde (Abbildung 5).

Als weiteres Modell zur Untersuchung der ungestörten Wundheilung dienten die in Abschnitt 3.1.2. im einzelnen beschriebenen Hautwunden, die im Lumbosakral-Bereich der Rückenhaut von Mäusen gesetzt wurden. An

diesem Modell wurden folgende Applikationen des Prae-munitätsinducers M - HP getestet :

Am Tag vor der Wundsetzung 3 mal im Abstand von 2 Stunden 0,1 ml intraperitoneal, unmittelbar vor der Wundsetzung erneut 0,1 ml intraperitoneal (30 Tiere).

Am Tag vor der Wundsetzung 3 mal im Abstand von 2 Stunden 0,05 ml intranasal, unmittelbar vor der Wundsetzung 0,05 ml intranasal (30 Tiere).

Es wurden jeweils 30 Tiere analog mit Placebo behandelt. Die abgebildeten Kurven stellen die arithmetischen Mittelwerte der gemessenen Wundflächen dar.

Bei Mäusen hatte keine der untersuchten Applikationsarten des Inducers einen positiven Einfluß auf die Wundheilung (Abbildung 6).

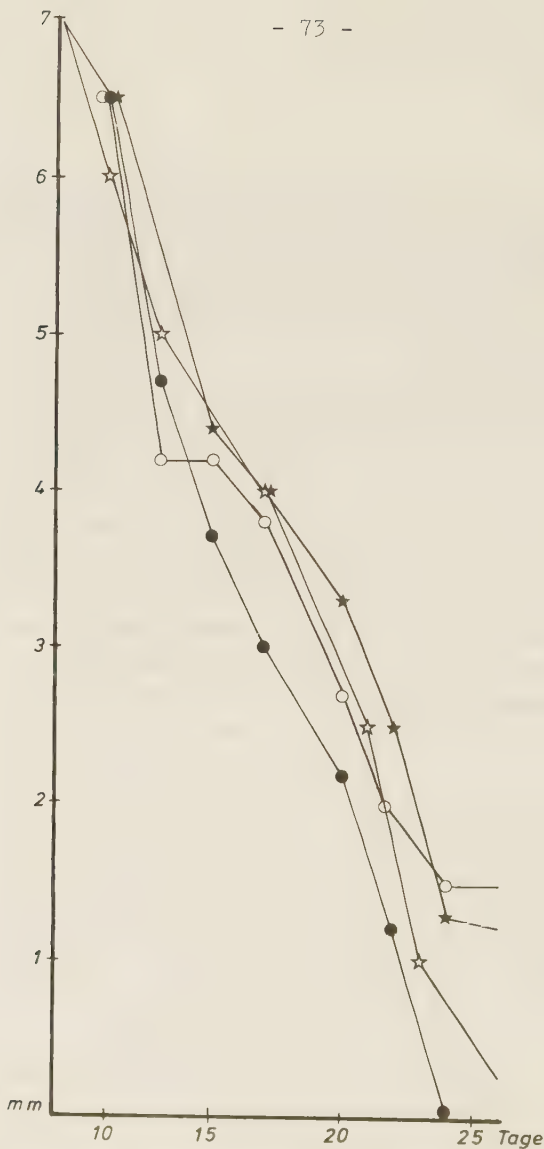


Abbildung 4 : Einfluß verschiedener Applikationsarten des Praemunitätsinducers M - HP auf die Heilung von Wunden mit Substanzverlust (Modell Heite, Kaninchen) im Vergleich zur Placebobehandlung. Dargestellt sind die mittleren Durchmesser der Wunden (in mm), gemessen bei jeweils 4 Tieren

- ☆ 2 mal intranasal in 4 Stunden
- 2 mal intravenös in 4 Stunden
- 1 mal intravenös
- ★ Placebo



Abbildung 5 : Einfluß einer dreimaligen parenteralen Applikation (2 mal i.v., 1 mal s.c.) des Praemunitätsinducer M - HP innerhalb von 24 Stunden auf die Heilung von Wunden mit Substanzverlust (Modell Heite, Kaninchen) im Vergleich zur Placebobehandlung. Dargestellt sind die mittleren Durchmesser (in mm) der Wunden, gemessen bei jeweils 4 Tieren

● M - HP
★ Placebo

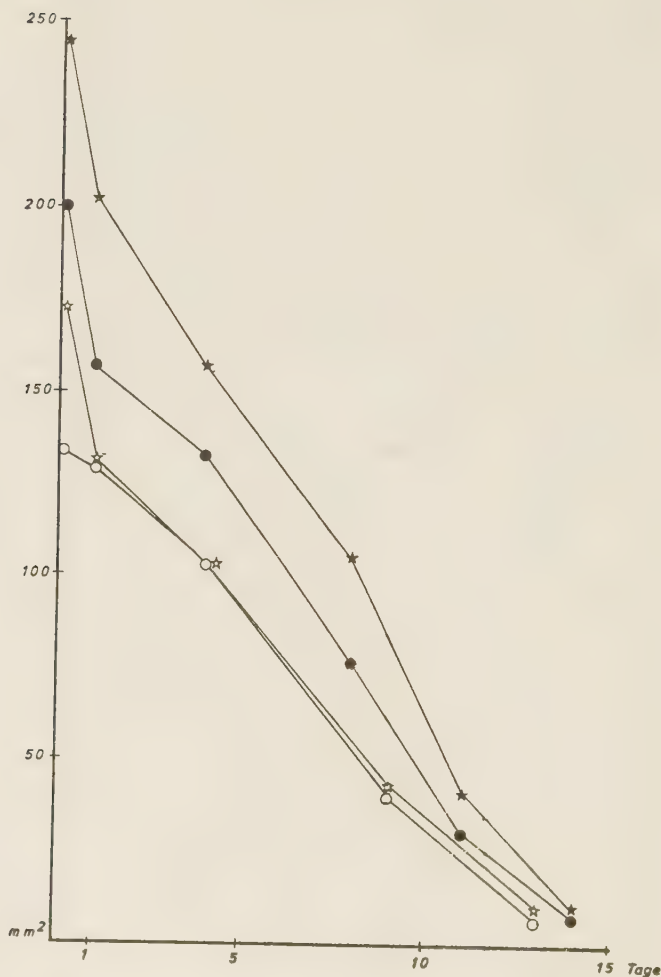


Abbildung 6 : Einfluß verschiedener Applikationsarten des Praemunitätsinducers M - HP auf die Heilung von kleinen Hautwunden bei Mäusen (Modell Messerschmidt) im Vergleich zur Placebobehandlung. Dargestellt sind die mittleren Flächen (in mm^2) der Wunden, gemessen bei den Versuchstieren.

- ★ 4 mal intranasal (M - HP)
- 4 mal intranasal Placebo
- ☆ 4 mal intraperitoneal (M - HP)
- 4 mal intraperitoneal Placebo

4.2. Verlauf der Wundheilung nach Bestrahlung mit und ohne
Praemunisierung

Im wesentlichen gleichen die hier durchgeführten Versuche den unter 4.1. beschriebenen, nur wurde die Wundheilung einmal durch lokale Röntgen - Bestrahlung mit 1500 R am Kaninchenohr vor der Wundsetzung, wie es Heite ursprünglich vorgeschlagen hat, und einmal durch Ganzkörper - Bestrahlung mit 500 R bei Mäusen verzögert (siehe Abschnitt 3.1.3.).

Die Kaninchen erhielten unmittelbar nach der Wundsetzung und Bestrahlung zweimal im Abstand von 4 Stunden je 0,5 ml M - HP intranasal. In einem weiteren Versuch applizierten wir den Tieren ebenfalls unmittelbar nach Wundsetzung und Bestrahlung zweimal im Abstand von 4 Stunden 1,0 ml M - HP intravenös. Schließlich untersuchten wir auch die dreimalige parenterale Applikation innerhalb von 24 Stunden (1 mal 1,0 ml i.v. bei Versuchsbeginn, nach 6 Stunden 1,0 subkutan, 18 Stunden danach 1 mal 1,0 ml i.v.) Die Kontrollen wurden immer analog mit Placebo behandelt.

Durch die Röntgen - Bestrahlung verzögerte sich der endgültige Wundverschluß auf etwa 60 Tage, während die nicht bestrahlten Wunden bereits nach 25 bis 30 Tagen abheilten.

Die aktive Praemunisierung hatte bei zweimaliger intranasaler Applikation des Inducers M - HP keinen Einfluß auf die Wundheilung (Abbildung 7).

Unterschiede im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Kontrollen traten bei zweimaliger parenteraler und dreimaliger parenteraler Anwendung innerhalb von 4 bzw. 24 Stunden auf (Abbildung 7). Diese Unterschiede sind bereits zu Beginn des Beobachtungszeitraumes, am 10. Tag, deutlich (Abbildung 8). Bei drei-

maliger parenteraler Applikation steigen sie bis zum 27. Tag nach der Wundsetzung an und verwischen sich dann. Bei zweimaliger parenteraler Applikation ist nach dem 20. Tag kein Einfluß mehr festzustellen.

Zur Klärung der Frage, ob eine aktive Praemunisierung die Heilung von Wunden, die nach Ganzkörper - Bestrahlung gesetzt werden, günstig beeinflusst, wurden folgende Versuche durchgeführt. 15 Mäuse bestrahlten wir am ganzen Körper mit 500 R. Am Tag danach erhielten sie 3 mal im Abstand von 2 Stunden 0,1 ml M - HP intraperitoneal, am zweiten Tag nach der Bestrahlung, unmittelbar vor der Wundsetzung erneut 0,1 ml i.p.. Als Kontrolle dienten 15 Mäuse, die Placebo erhielten.

Durch die Röntgen - Bestrahlung trat keine Verzögerung der Wundheilung ein. Auch übte die aktive Praemunisierung keinen Einfluß auf die Heilung Ganzkörper - bestrahlter Wunden im Vergleich zu den Kontrollen aus (Abbildung 9).

Eine kritische Auswertung der Versuche ergibt : 1. Die intranasale Anwendung des Inducers hatte keinen Einfluß auf die Wundheilung. 2. Mit der parenteralen Applikation ließ sich die Heilung von Defektwunden beschleunigen, dabei war die 3 malige parenterale Applikation der 2 maligen deutlich überlegen. Diese Aussage gilt auch für lokal bestrahlte Defektwunden, während die Heilung von Hautwunden bei Mäusen, die Ganzkörper - bestrahlt wurden oder unbestrahlt blieben, weder durch eine intranasale, noch durch eine parenterale Praemunisierung beeinflusst wurde. Das Mäuse - Modell erschien daher für weitere Versuche ungeeignet.

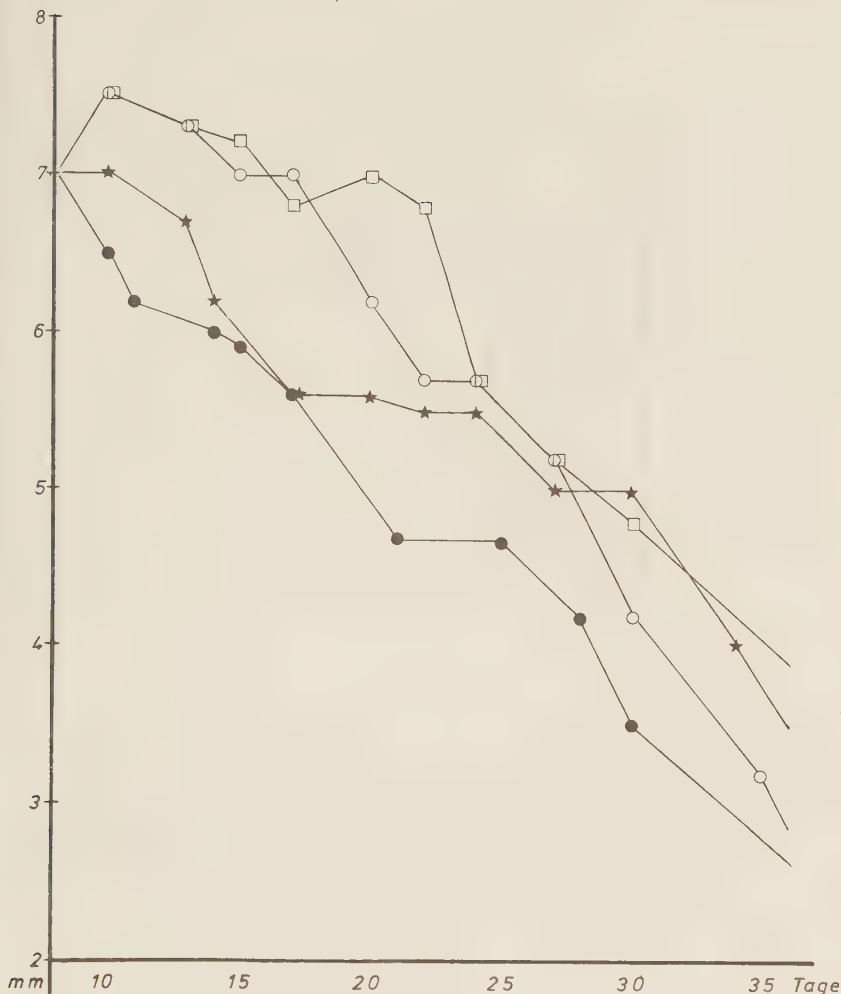


Abbildung 7 : Einfluß verschiedener Applikationsarten des Praemunitätsinducers M - HP auf die Heilung röntgenbestrahlter Wunden mit Substanzverlust (Modell Heite, Kaninchen) im Vergleich zur Placebobehandlung. Dargestellt sind die mittleren Durchmesser der Wunden (in mm), gemessen bei jeweils 4 Tieren.

- 2 mal i.v., 1 mal s.c.
- ★ 2 mal i.v.
- 2 mal i.n.
- Placebo

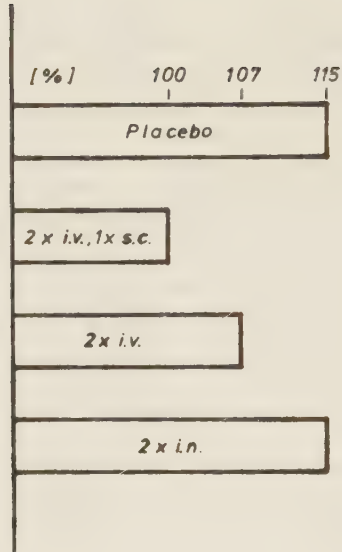


Abbildung 8 : Vergleich der mittleren Durchmesser der röntgenbe-
strahlten Wunden mit Substanzverlust (in %) am
10. Tag nach der Wundsetzung unter dem Einfluß ver-
schiedener Applikationsarten des Praemunitätsinduc-
ers M - HP.

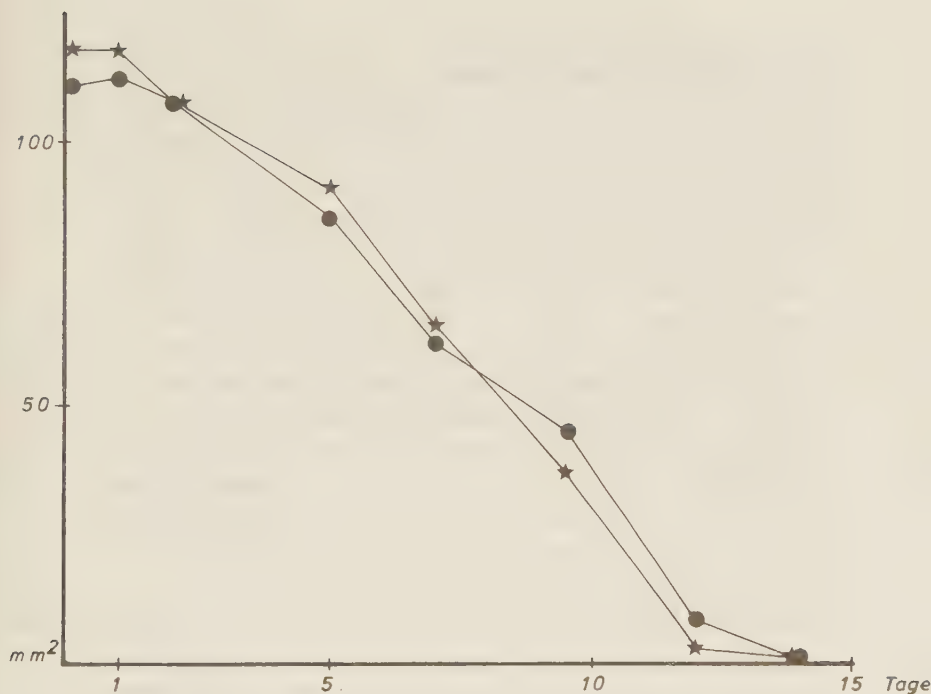


Abbildung 9 : Einfluß des Praemunitätsinducers M - HP (4 mal intra-peritoneal) auf die Heilung von kleinen Hautwunden bei Ganzkörper - bestrahlten Mäusen (Modell Messerschmidt) im Vergleich zur Placebobehandlung. Dargestellt sind die mittleren Flächen (in mm^2), gemessen bei den Versuchstieren.

● M - HP
★ Placebo

4.3. Verlauf der Wundheilung nach künstlicher Infektion mit und ohne Praemunisierung

Der Schwerpunkt bei der Bekämpfung von Wundheilungsstörungen liegt im Bereich der Wundinfektionen. Durch eine aktive Praemunisierung werden in erster Linie die für eine schnelle Infektionsabwehr verantwortlichen Mechanismen aktiviert. Rein theoretisch wäre es deshalb vorstellbar, daß eine aktive Praemunisierung den Verlauf von Wundinfektionen, vor allem was die Beteiligung des Gesamtorganismus betrifft, günstig beeinflußt. Da sich in den vorausgehenden Versuchen das Modell " Maus " als wenig geeignet erwies, sind die Infektionsversuche nur an Kaninchen durchgeführt worden. Die Belastung der Wunden (lokal, Skarifikation auf der enthaarten Rückenhaut) erfolgte mit : *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus zooepidemicus* und *Vaccinia Virus*, Stamm Elstree.

Die vorangegangenen Versuche wiesen darauf hin, daß eine dreimalige, parenterale Applikation des Praemunitätsinducers innerhalb von 24 Stunden zu positiven Ergebnissen führen kann. Entsprechend wurde mit diesem Applikationssystem weitergearbeitet. Bei der künstlichen Infektion der Wunden mit *Vaccinia Virus* praemunisierten wir die Tiere bereits am Tag vor der Wundsetzung und Infektion, um eine mögliche Interferenz zwischen Virus und Praemunitätsinducer auszuschließen. Als Kontrollen dienten Tiere, die mit Placebo im gleichen Zeitabstand behandelt wurden, und nicht praemunisierte, unbehandelte Tiere.

Die aktive Praemunisierung milderte den Verlauf einer kutanen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (Dichte $D = 10$, nach BaSO_4) im Vergleich zu den Placebo - und unbehandelten Kontrolltieren deutlich ab (Tabelle 10). Die Kontroll- und Placebotiere reagierten

auf die Infektion mit Störungen des Allgemeinbefindens, Conjunctivitis und Nasenausfluß bis zum 10. Tag. An den Impfstellen kam es zu einer lokalen Rötung, entzündlichen Erscheinungen und Ödematisierung. Sie dehnten sich über das ganze Skarifikationsfeld aus. Bis zum 5. Tag waren die Skarifikationsflächen stark entzündet und ödematisiert. Nach Verschorfung persistierten die teilweise tief sitzenden Krusten bis zum 7. Tag p.inf..

Bei den praemunisierten Tieren beobachteten wir anfangs leichten Nasenausfluß und Conjunctivitis, die nach ein bis zwei Tagen vollständig verschwanden. Das Allgemeinbefinden der Tiere war nicht gestört. Die Lokalreaktionen verliefen wesentlich milder und waren am 4. Tag p.inf. bereits vollständig abgeheilt (Tabelle 10).

Auch der Verlauf einer Streptokokken-Infektion wurde durch die aktive Praemunisierung gemildert (Tabelle 11). Bei der Belastung $D = 1, 1 : 100$ war das Allgemeinbefinden der Kontroll- und Placebotiere deutlich gestört (sehr hohe Körpertemperatur). Am 6. Tag bestand eitriger Nasen- und Augenausfluß, der bis zum 13. Tag andauerte. Lokal äußerte sich die Infektion durch starke, entzündliche Veränderungen mit Ödematisierung und Mitreaktion der Umgebung. Nach dem 9. Tag klangen die lokalen Erscheinungen langsam ab. Bei den praemunisierten Tieren kam es dagegen nur zu einer leichten Erhöhung der Körpertemperatur und die Lokalreaktionen blieben weit hinter den Kontrolltieren zurück. Ein Kontrolltier verstarb am 14. Tag nach Versuchsbeginn. Die Sektion ergab eine Sepsis mit ausgebreiteter Pneumonie. Die nachfolgende bakteriologische Untersuchung bestätigte den Befund. Daraufhin töteten wir am 15. Tag die praemunisierten Tiere (alle waren

klinisch gesund) und untersuchten sie ebenfalls pathologisch-anatomisch und bakteriologisch. Beide Befunde waren negativ.

Einen ähnlichen Verlauf nahm die Streptokokken-Infektion mit der 10 - fach niedrigeren Erregermenge ($D = 1, 1 : 1000$). Bei den praemunisierten Tieren blieben Störungen des Allgemeinbefindens und Lokalreaktionen wieder deutlich schwächer als bei den Kontroll- und Placebotieren. Eine bei den Kontrollen auftretende Sepsis fehlte.

Die Ergebnisse bei der lokalen Wundbelastung mit Vaccinia - Virus bestätigten den bisher beobachteten Trend. Das lokale Angehen der Vaccinia-Infektion wurde bezüglich Virustiter nicht signifikant beeinflusst. Pustelgröße, Qualität der Nekrosen und Mitreaktion der Umgebung waren bei den praemunisierten Tieren dagegen deutlich supprimiert. Entsprechend persistierten die vaccinalen Krusten bei den Kontrolltieren fast doppelt so lange. Wieder wirkte sich die Praemunisierung vor allem auf die Allgemeinerkrankung aus. Die praemunisierten Tiere blieben gesund, die Kontrollen erkrankten (Vaccinales Syndrom). Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefaßt.

Tabelle 10 : Verlauf einer kutanen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* beim Kaninchen nach Praemunisierung (2 mal intravenös, einmal subkutan innerhalb von 24 Stunden, Durchschnittswerte aus jeweils 3 Tieren).

Kriterium	Praemunisiert	Placebo	Kontrolle
Ödem	0	++	++
Rötung	+	+++	+++
Mitreaktion der Umgebung	0	++	++
Allgemeinbefinden	Conjunctivitis, heilt rasch ab	Conjunctivitis	Conjunctivitis, eitriger Nasenausfluß
Persistenz der Krusten	bis zum 4. Tag	über 7 Tage	bis zum 7. Tag

Tabelle 11 : Verlauf einer kutanen Infektion mit Streptococcus zooepidemicus beim Kaninchen nach Praemunisierung (2 mal intravenös und einmal subkutan innerhalb von 24 Stunden, Durchschnittswerte aus jeweils 3 Tieren)

Kriterium	Praemunisiert	Placebo	Kontrolle
Verschorfung	++	+++	++++
Hautreaktion	Schuppenbildung	Schuppenbildung (sehr stark)	Schuppenbildung (sehr stark)
Ödem	++	++++	++++
Rötung	+	+++	+++
Mitreaktion der Umgebung	++	++++	++++
Allgemein- befinden	o.B.	deutlich gestört, Nasen- und Augen- ausfluß, Sepsiss	deutlich gestört, Nasen- und Augen- ausfluß, Sepsis

Tabelle 12 : Verlauf einer kutanen Vaccinia-Infektion beim Kaninchen nach Praemunisierung (2 mal intravenös und einmal subkutan innerhalb von 24 Stunden, Durchschnittswerte aus jeweils 3 Tieren).

Kriterium	Praemunisiert	Placebo	Kontrolle
Virustiter	8×10^5 PBE/ ml	1×10^6 PBE/ ml	8×10^6 PBE/ ml
Pusteldurchmesser	5 mm / 6. Tag	10 mm / 6. Tag	11 mm / 6. Tag
Qualität der Nekrosen	+	+++	+++
Mitreaktion der Umgebung	+	++++	++++
Persistenz der Krusten	bis 9. Tag	über 21 Tage	bis 16. Tag
Allgemeinbefinden	o.B.	Vaccinales Syndrom	Vaccinales Syndrom

4.4. Wirksamkeit einer aktiven Praemunisierung auf die Phagozytose

Es sind insgesamt 6 verschiedene Chargen des Praemunitätsinducers M - HP in der Maus auf eine Erhöhung der Phagozytosefähigkeit geprüft worden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengestellt. Alle Chargen führte zu einer markanten Erhöhung der Phagozytoseaktivität gegenüber den Kontrollen. Als Kontrollen dienten physiologische NaCl, Rinderamnionflüssigkeit oder lysierte FHE - Zellen.

Interessant sind die vergleichenden Untersuchungen mit gereinigtem Klebsiellen - Endotoxin. Das Toxin erhöhte den Phagozytoseindex etwas stärker als die Inducerpräparate. Es löste aber stets nach 6 Stunden eine negative Phase (geringe Senkung der Phagozytoseaktivität) aus, der dann nach 24 Stunden eine Phagozytose-Steigerung folgte. Durch eine Mischung des Endotoxins mit dem Inducer zu gleichen Teilen konnte die negative Phase neutralisiert werden, ohne daß die phagozytosesteigernde Wirkung nach 24 bis 72 Stunden verlorenging. Der Versuch wurde zweimal mit dem gleichen Ergebnis wiederholt.

Tabelle 11 : Prüfung der Wirksamkeit des Praeunitätsinducers M - HP im Phagozytostest

Testsubstanz	Applikations- modus	Phagozytosefähigkeit im Vergleich zur Kontrolle; Stunden nach der Behandlung				Bemerkungen
		6 h	24 h	48 h	72 h	
Inducer 438 S1	0,1 ml i.p.	n.u.	+	+	+	gegenüber den Kontrollen starke Erhöhung der Phagozytoserate
Inducer 413/1	0,3 ml i.p.	n.u.	n.u.	+	n.u.	
Inducer 413/2	0,3 ml i.p.	n.u.	+	+	+	
Inducer 424/1	0,2 ml i.p.	n.u.	+	+	+	
Inducer 424/2	0,3 ml i.p.	+	+	+	+	
Inducer 426	0,2 ml i.p.	+	+	+	+	
Klebsiellen - Endotoxin / 1	0,2 ml i.p.		+	+	n.u.	negative Phase nach 6 Stunden
Klebsiellen - Endotoxin / 2	0,2 ml i.p.		+	+	+	
Klebsiellen - Endotoxin / 1 + M - HP (1. Versuch	0,2 ml i.p.	0	+	+	n.u.	Aufhebung der negativen Phase durch M - HP Zusatz
Klebsiellen - Endotoxin / 1 + M - HP (2. Versuch	0,2 ml i.p.	0	+	+	+	

geringe Senkung der Phagozytose-Fähigkeit; 0 Phagozytose-Fähigkeit unverändert; + Phagozytose-Fähigkeit erhöht; n.u. nicht untersucht.

4.5. Wirksamkeit einer aktiven Praemunisierung auf die Bildung von endogenem Interferon

Die Wirkung einer aktiven Praemunisierung beruht auf der Aktivierung unterschiedlicher Abwehrmechanismen. So konnten wir in den vorangegangenen Versuchen nachweisen, daß es zu einer Steigerung der Phagozytose kommt. Im folgenden wurde überprüft, ob durch eine aktive Praemunisierung die Bildung von endogenem Interferon induziert wird.

Um Vergleichswerte zu erhalten, interferonisierten wir zunächst Kaninchen intravenös mit zwei bekannten, klassischen Interferoninducern : Poly I : C und Newcastle disease Virus (NDV), sowie mit Placebo und physiologischer NaCl als Kontrolle. Beide Inducer erzeugten signifikante Interferontiter im Blut. Die Interferonausschüttung erfolgte sehr schnell. Nach 2 bis 6 Stunden wurden im Blut die höchsten Interferonwerte gemessen. Sie fielen dann innerhalb von 24 Stunden rasch ab und erreichten Werte, die den Kontrollen entsprachen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 zusammengestellt. Die Kontrollen (Placebo, physiologische NaCl) blieben während der Beobachtungszeit negativ, bzw. erreichten Titer unter 1 : 10. Eventuell sind diese Titer unspezifisch oder die Folge von interkurrenten Infektionen, die bei konventionell gehaltenen Tieren, aus nicht SPF - Zuchten, nach Zusammenstallung immer möglich sind.

Die Praemunisierung mit dem Inducer M - HP führte nur dann zu spezifischen Interferontitern im Blut der Kaninchen, wenn die Tiere dreimal innerhalb von 24 Stunden parenteral (1mal 1,0 ml intravenös, nach 6 Stunden 1,0 ml subkutan, nach 18 Stunden 1,0 ml intravenös) behandelt wurden. Die Interferonwerte lagen jedoch weit unter denen der Poly I : C und NDV Tiere.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 wiedergegeben. Die Interferoninduktion war dabei nicht nur wesentlich schwächer, sondern setzte auch später ein. Die Höchstwerte wurden erst nach 24 Stunden erreicht und gingen dann auf das Niveau der Kontrollen zurück. Auch in diesem Versuch kam es nach 72 und 120 Stunden bei den Kontrolltieren zu geringen Interferontitern im Blut, die auf interkurrente Infektionen während der Zusammenstallung hinweisen.

Die Leistungsfähigkeit der Interferon - Nachweissysteme RK 13 / Sindbis und RK 13 / VSV konnte durch laufende Paralleltitrierung des Standard - Kanincheninterferons wie auch der selbst hergestellten Interferone bewiesen werden. Die Vergleichstitrierungen sind in Tabelle 16 zusammengestellt.

Die Untersuchungen beweisen, daß eine aktive Praemunisierung mit dem Inducer M - HP neben einer Erhöhung der Phagozytoserate auch eine geringradige Interferonbildung induziert. Sie ist so minimal, daß sie gerade an der Grenze der Nachweisbarkeit liegt und von Tier zu Tier großen individuellen Schwankungen unterliegt.

Bei einem Vergleich mit den klassischen Interferoninducern, Poly I : C und NDV muß man jedoch beachten, daß diese in der Regel auf Grund ihrer Toxizität nur einmal und in geringer Konzentration verabreicht werden können. Diese Tatsachen verbieten eine echte therapeutische Anwendung. Der hier untersuchte Inducer M - HP dagegen ist auch nach mehrmaliger Applikation in den untersuchten Dosierungen pyrogenfrei und vollkommen unschädlich.

Tabelle 14 : Induktion von endogenem Interferon durch Poly I : C (500 Gamma / kg Körpergewicht) und NDV ($10^{8,5}$ KID₅₀ / Tier) beim Kaninchen (intravenös, geometrischer Mittelwert aus jeweils 4 Kaninchen).

Interferon-inducer	Bewertungssystem	Interferontiter nach				
		vorher	2 h	6 h	24 h	72 h
Poly I : C	RK 13 / Sindbis	neg	2048	80,6	neg	neg
	RK 13 / VSV	neg	2033	602,3	neg	neg
NDV	RK 13 / Sindbis	neg	6,4	512	22,6	12,7
	RK 13 / VSV	neg	4052	80,6	2,5	neg
Placebo	RK 13 / Sindbis	neg	neg	2,2	4,4	2,2
Physiolog. NaCl		neg	neg	neg	neg	2,9

Tabelle 15 : Induktion von endogenem Interferon nach Praemunisierung mit M - HP (1 mal 1,0 ml i.v., nach 6 Stunden 1 mal 1,0 ml s.c., nach 18 Stunden 1 mal 1,0 ml i.v., geometrischer Mittelwert aus jeweils 4 Kaninchen).

Interferon-inducer	Bewertungssystem	Interferontiter nach				
		vorher	6 h	24 h	72 h	120 h
M - HP	RK 13 / Sindbis	2,26	2,2	79,3	neg	11,5
	RK 13 / VSV	neg	16	806,3	neg	5,04
Placebo	RK 13 / Sindbis	neg	neg	neg	neg	12,7
Physiolog. NaCl		neg	neg	neg	2,94	35,91

Tabelle 16 : Ergebnisse der Paralleltitrationen des Kaninchen -
Standardinterferons und des laboreigenen Standards.

Referenzserum	Bewertungs- system	Zahl der Titrationen	Geometrischer Mittelwert und Standardabweichung
NIH Standard	RK 13 / Sindbis	10	$59,7 \pm 1,4$
	RK 13 / VSV	4	$107,6 \pm 1,2$
laboreigener Standard	RK 13 / Sindbis	14	$1840 \pm 1,3$
	RK 13 / VSV	7	$4082 \pm 6,2$

5. Besprechung der Ergebnisse

Praemunität läßt sich kurzfristig auf verschiedenste Weise medikamentell stimulieren. Die Wirksamkeit derartiger " Praemunitäts - Induktoren " ist durchwegs dosisabhängig, wobei Überdosierungen zu einer negativen Phase bzw. zu einer Immunsuppression führen können. Gefährlich sind diesbezüglich vor allem bestimmte eiweißhaltige Mittel, Bakterienextrakte bzw. bakterielle Stoffwechselprodukte und Endotoxine, Lipopolysaccharide und Pilztoxine, also im wesentlichen pyrogenhaltige Substanzen, die gerne als sogenannte " resistenzsteigernde " Mittel bzw. als " unspezifische Eiweißtherapie " eingesetzt werden. Sie gehören zwar ebenfalls in den weiteren Kreis der Praemunitätsinduktoren, sollten zur Prophylaxe bzw. Therapie von Wundinfektionen aber nicht verwendet werden. Aus der Palette der sogenannten resistenzsteigernden Präparate bieten sich eventuell bestimmte Organextrakte (z.B. Thymus, Milz, Embryonale extrakte) und Pflanzenextrakte an. Gut geeignet sind neben Lymphozytenstimulatoren vor allem biologische Interferoninducer, die neben einer Interferonstimulierung auch andere Abwehrmechanismen (Phagozytose, Lymphozyten) aktivieren. Hierher gehören vor allem RNS - und DNS - haltige Virusarten, Bakteriophagen, natürlich vorkommende, doppelsträngige RNS - Verbindungen und mikrobielle Extrakte. Mayr hat im Rahmen von Vorversuchen gute Ergebnisse erzielt mit einem Präparat, das aus für Säugetiere heterologen und für Vögel nicht virulenten Avipoxviren hergestellt wird (Inducer M - HP, 65). In vorliegender Arbeit konnten wir nachweisen, daß dieses Präparat die Phagozytoserate steigert und in geringem Masse die Interferonbildung bzw. Ausschüttung induziert.

Auf Grund dieser Eigenschaften schien uns der Inducer M - HP zum Studium einer möglichen Beeinflussung von Wundinfektionen durch eine aktive Praemunisierung geeig-

net zu sein. Für die künstliche Setzung der Infektionen benutzten wir sowohl bakterielle (*Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus zooepidemicus*) wie virale (*Vaccinia*-Virus, Stamm Elstree) Erreger. Als Wunden dienten Skarifikationsfelder auf der enthaarten Rückenhaut von Kaninchen.

Die aktive Praemunisierung wirkte sich sowohl lokal wie allgemein günstig auf den Verlauf der einzelnen Wundinfektionen aus. Das lokale Angehen der Infektionen wurde zwar nicht verhindert, der Verlauf der Infektion aber deutlich abgemildert und verkürzt. Die lokalen entzündlichen Erscheinungen waren geringer, und die Ausbreitung wurde frühzeitig gestoppt. Die *Vaccinia* - Pusteln erreichten bei den Kontrolltieren die doppelte Größe (6. Tag p. inf.), die Nekrosen gingen tiefer, und die Mitreaktion der Umgebung entwickelte sich um ein vielfaches stärker als bei den praemunisierten Tieren. Besonders eindrucksvoll beeinflusste die Praemunisierung die sich aus den Lokalinfektionen entwickelnde Allgemeinerkrankung der Tiere. Die praemunisierten Tiere blieben gesund, während die Kontrollen erkrankten.

Im Gefolge der Streptokokkeninfektion kam es bei den Kontrollen zur Keimeinwanderung ins Blut und in die Organe mit nachfolgender Sepsis.

Überraschenderweise beobachteten wir, daß die aktive Praemunisierung auch die Heilung nicht infizierter und durch Röntgen - Strahlen belasteter Wunden begünstigt. Der positive Einfluß wirkte sich aber nur bei Wunden mit Substanzverlust (Kaninchen) aus. Die bei den Mäusen gesetzten kleinen Hautwunden heilten ohne Unterschied gleichmässig zu.

Die beiden Wundheilungsmodelle (Mäuse: Hautwunden, Kaninchen: Wunden mit Substanzverlust) sind durch grundsätzlich unterschiedliche Heilungsvorgänge charakterisiert.

Bei der Heilung von Wunden mit Substanzverlust kommt es zu einer echten Gewebsneubildung durch Zellproliferation und Faserbildung, die dann zu einem Verschuß des Defekts führt. Die aktive Praemunisierung aktiviert hier offenbar die Gewebsneubildung und Proliferation, die dann zu einem raschen Verschuß der Defektwunden führten. Die Hautwunden auf dem Rücken der Mäuse schließen sich dagegen überwiegend durch Gewebskontraktion und Synärese der Eiweißkörper (Fibrin, Kollagen, 37). Diese Kontraktion verläuft beim gesunden Tier optimal und kann durch örtliche und allgemeine Eingriffe kaum beeinflußt werden (36 - 39). Sogar eine Ganzkörper - Bestrahlung mit 500 R verzögerte den Zeitpunkt des endgültigen Wundverschlusses nicht. Die aktive Praemunisierung blieb hier ohne den bei anderen Wunden beobachteten Erfolg.

In keinem Versuch führte der Inducer M - HP zu irgendwelchen Nebenwirkungen. Seine Wirksamkeit war jedoch stark dosisabhängig.

Unsere Untersuchungen beweisen, daß durch eine Praemunisierung die Wundheilung gefördert und der Verlauf von Wundinfektionen gemildert wird. Eine Praemunisierung bietet sich deshalb zur Unterstützung der Chemotherapie bzw. in bestimmten Fällen auch als Alternative an. Bei Wundinfektionen mit therapieresistenten Keimen, mit Viren oder mit verschiedenen Keimen (Mischinfektionen) ist eine gezielte Chemotherapie nahezu unmöglich. Hier könnte eine Praemunisierung wertvolle Hilfe leisten. Darüberhinaus erscheint es bei Verletzungen grundsätzlich vorteilhaft, die körpereigene Abwehr zu aktivieren. Die Gefahr, daß sich aus infizierten Wunden eine Allgemein-erkrankung entwickelt, läßt sich mittels Praemunisierung sicher stark vermindern.

6. Zusammenfassung

Der Einfluß einer aktiven Praemunisierung auf die Wundheilung wurde bei unbelasteten, röntgenbestrahlten und künstlich infizierten Wunden studiert. Für die ersten beiden Versuche dienten kleine Hautwunden (Maus) und Wunden mit Substanzverlust (Kaninchen) als Modell. Die Infektionsversuche sind an Kaninchen durchgeführt worden, die über die enthaarte, skarifizierte Rückenhaut mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus zooepidemicus* oder *Vaccinia Virus* künstlich infiziert wurden. Als Praemunitätsinducer kam ein Präparat aus für Säugtiere heterologen und für Vögel nichtvirulenten Avipoxviren zur Anwendung.

Die Praemunisierung förderte die Heilung von unbelasteten und röntgenbestrahlten Wunden mit Substanzverlust. Die Heilung von kleinen Hautwunden blieb unbeeinflusst..

Der Verlauf der bakteriellen wie auch der viralen Wundinfektionen wurde durch die Praemunisierung erheblich gemildert und verkürzt, sowie der Übergang der Lokalinfektion in eine allgemeine Erkrankung verhindert.

Die Wirksamkeit des Inducers war dosisabhängig. In keinem Versuch führte der Inducer zu irgendwelchen Nebenwirkungen.

Die Wirkung einer aktiven Praemunisierung auf die Wundheilung beruht auf unterschiedlichen Vorgängen. Nachgewiesen wurde eine Steigerung der Phagozytoserate und die Induktion der Bildung von endogenem Interferon.

6. Summary

The influence of active premunization on wound healing was studied in untreated, x-irradiated, and artificially infected wounds. Small skin wounds (mouse) and wounds with substrate loss (rabbit) served as models for the first two experiments. The infection experiments were carried out in rabbits, which were infected via the scarified skin in the dorsal region with *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus zooepidemicus* or vaccinia virus. A preparation of avipoxvirus nonvirulent for mammals and birds was used as inducer of premunity.

Premunization supported healing of nontreated and x-irradiated wounds with substrate loss. Healing of small skin wounds was not influenced.

The course of bacterial and viral infection of wounds was substantially accelerated and mitigated after premunization, and the development of a general disease from local infection was prevented.

The efficacy of the inducer was dose - dependent. Side effects due to the inducer were not observed in any of the experiments.

The effect of active premunization on wound healing is due to many different processes. An increased rate of phagocytosis and the induction of endogenous interferon could be ascertained.

7. Literaturverzeichnis

1. Allgöwer, M., und Hulliger, L., 1960
Origin of Fibroblasts from Mononuclear Blood Cells: A Study of In vitro Formation of the Collagen Precursor, Hydroxyproline in Buffy Coat Cultures
Surgery, 47, 603 - 610
Allgemeine und spezielle Chirurgie
Verlag Springer, Berlin - Heidelberg - New York
2. Allgöwer, M., 1973
Nonspecific resistance to Listeria monocytogenes in mice infected and elicited with Staphylococcus aureus.
Med.Microbiol.Immunol. 161, 243 - 252
3. Baughn, R. E., and Bonventre, P. F., 1975
The Influence of Fibrin Stabilizing Factor on the Growth of Fibroblasts in vitro and in Wound healing
Thromb.Diath.haemorrh. 6, 352 - 394
4. Beck, E., Duckert, F., und Ernst, M., 1961
Beschleunigung der Wundheilung durch Faktor XIII der Blutgerinnung
Arzneimittel-Forsch. 21, 1429 - 1430
5. Biel, H., Bohn, H., Ronneberger, H., und Zwisler, O., 1971
Wundheilungsprobleme
Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg
6. Block, W., 1959
Effect of Interferon on desoxyribonuclease induction in chick fibroblast cultures infected with cowpox virus
J.virol., 1, 466 - 471
7. Bodo, G., and Jungwirth, C., 1967

3. Bolz, W., 1970
Allgemeine Chirurgie für
Tierärzte
Verlag F. Enke, Stuttgart
9. Brunner, R., Machek, G., 1965
Die Antibiotika
Verlag Hans Carl, Nürnberg
10. Brückner, W.L., Lewitzka, H.J.,
Mahnel, H., Beck, G., Fonkals-
rud, E.W., 1974
Tierexperimentelle Untersu-
chungen über den Einfluß
von Viren auf die Wundheil-
lung.
Münch.med.Wschr. 116, 1 - 4
Endotoxin induced protection
against experimental Junin
virus infection.
Arch.ges.Virusforsch. 41,
203 - 210
11. Budzko, D.B., and Kierszenbaum,
F., 1973
Methoden und Erfahrungen bei
der Prüfung von resistenz-
fördernden Präparaten.
Zschr.Immun.forsch.Allerg.
klin.Immunol. 136, 457 - 478
12. Buschmann, H., und Preuss, W.,
1968
The mechanism of interferon
action in single cells :
accumulation of intracellu-
lar virus.
J.gen.Virol., 20, 139 - 149
13. Chang, T., Simon, E.H., and
Fleischmann, jun., W.R., 1973
Microbiology
Verlag Harper & Row, New York
Evanston, San Francisco, London
14. Davis, D.B., Dulbecco, R.,
Eisen, H.N., Ginsberg, H.S.
Wood, B.W., McCarthy, M., 1973
Prolonged-antiviral protection
by Interferon inducers.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 132,
699 - 703
15. De Clerq, E., and De Somer, P.,
1969
Chemical and Histochemical
Sequences in the Normal
Healing of Wounds.
New.Engl.J.Med., 253, 847 - 851
16. Dunphy, J.E., and Udupa, K.N.,
1955

17. Dyson, M., Dyson, J., 1966
Tissue replacement in the rabbits ear.
Brit.J.Surg., 53, 372 - 379
18. Fenner, F., Macanslan, B.R., 1974
The Biology of Animal Viruses.
Verlag Academic Press, Inc., New York, London
19. Finter, N.B., 1973
Interferons and Interferon Inducers.
Verlag North-Holland Publ. Comp. Amsterdam (Bd. 2
Frontiers of Biology, North Holland Res. Monographs)
Allgemeine Pathologie
Verlag Paul Parey, Berlin - Hamburg
20. Frei, W., 1972
Specific immunity and non-specific resistance to infection : Listeria, protozoa and viruses in mice and hamsters.
J.infect.Dis., 131, 201 - 209
21. Frenkel, J.K., and Caldwell, S.A., 1975
Interferon induction by detoxicated bacterial endotoxin.
Acta.virol., 17, 493 - 500
22. Galabov, A.S., Galabov, S.M., 1973
Postoperative Wundheilungsstörungen
Verlag Springer, Berlin - Heidelberg - New York
23. Gierhake, F.W., 1970
Prophylaxe postoperativer Wundheilungsstörungen durch Faktor-XIII-Substitution.
Dt.Med.Wschr., 99, 1004 - 1009
24. Gierhake, F.W., Papastavrou, N., Zimmermann, K., Bohn, H., und Schwick, H.G., 1974
The role of Interferon in vaccinia virus infection of mouse embryo tissue culture.
J.exp.Med., 115, 503 - 512
25. Glasgow, L.A., and Habel, K., 1961

26. Goss, R.J., Grimes, L.N., 1972 Tissue Interaction in the Regeneration of Rabbit Ear Holes.
Am.Zool., 12, 151 - 157
27. Gras, J., Morros, J.M., Guix, J., and Tuset, N., 1975 Stimulation of IgG antibody formation by sublethal irradiation during persistently repeated immunization with Brucella abortus.
Immunology, 28, 629 - 634
28. Gresser, L., and Dull, H.B., 1964 A virus inhibitor in pharyngeal washings from from patients with influenza.
Proc.Soc.exp.Biol.Med., 115, 192 - 196
29. Gresser, L., and Bourali, C., 1970 Antitumor effects of interferon preparations in mice.
J.natn.CancerInst., 45, 365 - 376
30. Gresser, L., Tovey, M.G., Maury, Ch., and Chouroulinkov, I., 1975 Lethality of interferon preparations for newborn mice.
Nature, 258, 76 - 78
31. Grimes, L.N., 1974 Selective X-Irradiation of the Cartilage at the Regenerating Margin of Rabbit Ear Holes.
J.exp.Zool., 190, 237 - 241
32. Grossberg, S.E., 1972 The Interferons and their Inducers : Molecular and Therapeutic Considerations.
I NewEngl.J.Med., 287, 13 - 19
II - " - 287, 79 - 85
III - " - 287, 122-128

33. Heeg, P., Kanz, E., 1975
Untersuchungen zur Luftkeimsituation auf einer Intensivstation.
Prakt.Anästh., 10, 125 - 135
34. Heidel, G., 1974
Interferone und Interferon-induktoren.
Mh.Vet.Med., 29, 227 - 232
35. Heine, K.M., 1973
Funktion und Funktionsprüfung des lymphatischen Systems.
Verlag Akademie Berlin, Moderne Biowissenschaften Bd. 10.
36. Heite, H.J., 1955
Ein tierexperimentelles Modell zur quantitativen Prüfung wundheilungsfördernder Salben.
Arzneimittel-Forsch., 5, 151 - 153
37. Heite, H.J., Müller-Niewerth, S.E., 1958
Eiweißhydrolysat-haltige Salben in ihrem Einfluß auf experimentell gesetzte Wunden.
Arzneimittel-Forsch., 8, 595 - 599
38. Heite, H.J., Irro, H., 1973
Wundheilung.
Arzneimittel-Forsch., 23, 1341 - 1346
39. Heite, H.J., 1974
Persönliche Mitteilung
40. Helwig, H., 1970
Antibiotika - Chemotherapeutika.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart
41. Herlyn, M., 1972
Die medikamentelle Steigerung der Resistenz.
Vet.Med.Diss. München

42. Hernández-Richter, H.J., und Struck, H., 1970
Die Wundheilung.
Verlag Georg Thieme Stuttgart
43. Hilleman, M.R., 1968
Therapie von Viruserkrankungen durch Anregung von Interferonbildung.
Umschau, 68, 12
44. Huang, K.Y., Donahoe, R.M., Gordon, F.B., and Dressler, H.R., 1971
Enhancement of phagocytosis by interferon - containing preparations.
Infect.Immun., 4, 581 - 588
45. Isaef, 1894
Über die künstliche Immunität gegen Cholera.
Zschr.Hyg.Infekt.krankh., 16, 287
46. Kanz, E., 1974
UV Luftentkeimung im Operationssaal und in Spezialpflegebereichen.
Der Krankenhausarzt, 47, 2 - Krankenhaushygiene.
Hosp.Hyg., 3/4, 4 -16
47. Kanz, E., 1975
Influence de l'interferon sur l'inhibition par les macrophages de la multiplication in vitro de la cellule maligne murine (FM3A).
Compt.Rend.Soc.Biol., 167, 1502 - 1504
48. Kishida, T., Morikawa, K., Ito, H., and Yokata, Y., 1973
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie für Tierärzte
Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart
49. Kitt, Th., 1971
Biochemistry of Interferon and its Inducers
Ann.Rev.Biochem., 41, 517-542
50. Kleinschmidt, W.J., 1972

51. Konstantinov, P., Savova, S., Kolev, M., and Vasilev, V., 1975
Effect of a tissue emulsion on the phagocytic activity of the reticuloendothelial system.
Vet.med.Nauki (Sofia), 12, 3 - 9
52. Kuschinsky, G., Lüllmann, H., 1970
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart
53. Lang, H., 1975
Wundheilungsstörungen durch Faktor XIII-Mangel.
Die gelben Hefte, XV, 186
54. Langness, U., 1970
Hydroxiprolinausscheidung und Kollagenstoffwechsel.
Dt.Med.Wschr., 95, 2530-2535
55. Leuthold, A., 1949
Allgemeine Chirurgie und Operationslehre.
Verlag Ernst Reinhardt, München - Basel
56. Lewitzka, H.J., 1974
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Viren auf die Wundheilung.
Med.Diss. München
57. Mahdy, M.S., and Bansen, E., 1974
A viral inhibitory substance in culture filtrates of *Proteus mirabilis*. 1. Inhibition of Sindbis virus plaque formation without a parallel antiviral action in fluid medium.
Zan,J.Microbiol., 20, 1195 - 1203
58. Manthey, K.F., Hilfenhaus, J., Karges, K.E., 1974
Humaninterferon als Therapeutikum.
Behring Inst.Mitt., 54, 81 - 99

59. Mayr, A., Wittmann, G., 1964 Beziehungen zwischen Ring-
zonenphänomen und Interfe-
ron.
Zbl.Bakt.I.Orig., 195,
227 - 240
60. Mayr, A., und Buschmann, H.,
1967 Beziehungen zwischen Ernäh-
rung Resistenz und Immuni-
tät bei Infektionskrankhei-
ten.
Tierärztl.Umsch., 22, 443 -
455
61. Mayr, A., Schliesser, Th., Merk,
W., 1969 Infektion - Infektionskrank-
heit - Seuche.
Mitt.Tierärzte, 22, 3 - 16
62. Mayr, A., 1972 Belebte Krankheitsursachen.
in : W. Frei, Allgemeine
Pathologie
Verlag Paul Parey, Berlin -
Hamburg
63. Mayr, A., Bachmann, P.A.,
Bibrack, B., Wittmann, G., 1974 Virologische Arbeitsmetho-
den Bd. I.
Verlag VEB Fischer, Jena
64. Mayr, A., 1974 Interferonisierung : Eine
neue Möglichkeit für die
Prophylaxe und Therapie von
Infektionskrankheiten.
Berl.Münc.hierärztl.Wschr.
87, 465 - 470
65. Mayr, A., 1975 Persönliche Mitteilung
66. Mayr, A., 1976 Bekämpfung der crowding dis-
ease bei der Kälber und
Bullenmast.
Bull.off.int.Epizoot. im Druck
67. Messerschmidt, O., 1966 Untersuchungen über Kombina-
tionsschäden.
Strahlentherapie, 131,
298 - 310

68. Messerschmidt, O., Birkenmayer, E., und Koslowski, L., 1966 Untersuchungen über Kombinationschäden.
Strahlentherapie, 131,
423 - 444
69. - dieselben -, 1968 Untersuchungen über Kombinationsschäden.
Strahlentherapie, 135,
586 - 596
70. Messerschmidt, O., und Oehlert, W., 1968 Untersuchungen über Kombinationsschäden.
Strahlentherapie, 136,
229 - 236
71. Messerschmidt, O., und Weis, J., 1970 Untersuchungen über Kombinationsschäden.
Strahlentherapie, 139,
594 - 602
72. Messerschmidt, O., Langendorff, Untersuchungen über Kombinationsschäden.
Strahlentherapie, 139,
354 - 361
73. Mizune, K., Hiraki, M., Nagano, Y., and Maehara, N., 1975 Suppression of intracellular multiplication of Mycobacterium tuberculosis by virus inhibiting factor or interferon.
Jap.J.Microbiol., 19, 235-236
74. Morczek, A., 1965 Hämatologische Probleme bei bestrahlten Patienten.
in : Strahlenschäden und Strahlenhämatologie
Verlag VEB Volk und Gesundheit, Berlin
75. Ostrovsky, N.N., Vengerov, Y.Y., Lazukina, L.N., et.al. 1974 An interferon inducer, oral live influenza vaccine A2B, for treatment of influenza patients (Russian).
Zh.Mikrob.Epid.Immunbiol., 51,
54 - 56

76. Page, R.C., Benditt, E.P., 1967 Interaction of the lathyrogen B - aminopropionitril (BAPN) with a copper containing amine oxydase. Proc.Soc.exp.Biol., 124, 454 - 459
77. Pfeiffer, R., 1893 Die Ätiologie der Influenza. Zschr.Hyg., 13, 357
78. Pillemer, L., 1956 The nature of the properdin system and its interaction with poly-saccharide complexes. Ann.N.Y.Acad.Sci., 66, 233
79. Prockop, D.J., und Kivirikko, K.I., 1967 Relationship of Hydroxyproline Excretion in Urine to Collagen Metabolism. Ann.intern.Med., 66, 1243 - 1266
80. Pulverer, G., Schaal, K.P., 1974 Krankenhausinfektion - Infektiöser Hospitalismus Immun.Infekt., 2, 104 - 109
81. Radke, K.L., Colby, C., Kates, J.R., Krider, H.M., Prescott, D.M., 1974 Establishment and Maintaining of the Interferon-Induced Antiviral State : Studies in enucleated Cells. J.Virol., 13, 623 - 630
82. Rathova, V., Kociskova, D. and Borecky, L., 1972 Activation of the complement system by Interferon inducers. Acta virol., 16, 508 - 520
83. Rathova, V., Kociskova, D., and Borecky, L., 1975 Interferon-hyporesponsiveness in mice in connection with dose interval and site of administration of Newcastle disease virus. Reflexion in serum complement levels. Acta virol., 19, 158 - 161

84. Reploh, H., Otte, H.J., 1968 Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie
Verlag G. Fischer, Stuttgart
85. Rietschel, E.Th., 1975 Chemical structure and biological activity of endotoxins (lipopolysaccharides) and lipid A.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Pathol.Pharmak., 287, 73 - 84
86. Rohde, G., Schurian, E., Meyer, G., 1975 Einfluß von Ganzkörperbestrahlung mit ⁶⁰Co auf die Interferoninduktion durch Poly I : C bei Mäusen.
Zbl.Bakt.Hyg.I.Orig.A., 231, 535 - 540
87. Rostock, P., 1950 Die Wunde.
Verlag De Gruyter & Co, Berlin
88. Rotem, Z., 1963 Virusinterferenz und Interferon
Ther.Mon., 13, 54 - 61
89. Ruffolo, F., Engler, H., 1975 Progress in medical Virology.
Verlag S. Karger, Basel
90. Schebitz, H., Brass, W., 1975 Allgemeine Chirurgie für Tierärzte.
Verlag Paul Parey, Berlin - Hamburg
91. Schmidt, A.J., 1968 Cellular Biology of Vertebrate Regeneration and Repair.
Verlag The University of Chicago Press, Chicago - London
92. Schwab, J.H., 1975 Suppression of the immune response by microorganisms.
Bact.Rev., 39, 121 - 143
93. Seemen, H.v., Schmid, M.A., 1965 Wundversorgung und Wundbehandlung.
Verlag Ferdinand.Enke Stuttgart

94. Sixt, H., Spelsberg, F., Klemm, J., Meyer, A., Postenrieder, I., 1968
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Wundheilung.
Arzneimittel-Forsch., 18, 1460 - 1462
95. Stellmacher, A., Scholz, F., Preissler, K., 1974
Desinfektion.
Verlag VEB Gustav Fischer, Jena
96. Stevens, D.A., and Merigan, T.C., 1972
Interferon, antibody, and other host factors in herpes zoster.
J.Clin.Invest., 51, 1170-1178
97. Stowasser, H., 1974
Neuzeitliche Auffassung von Wundheilung und Wundverbänden.
Inform.Arzt, 2, 339 - 343
98. Struck, H., Hernández-Richter, H.J., 1971
Experimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung der Wundheilung.
Arzneimittel-Forsch., 21, 1840 - 1841
99. Tschunke, L., 1976
Kampf der Infektion im Krankenhaus.
Berichte Forsch., 2, 1 - 4
100. Ungemach, F.R., 1975
Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Polyanionen in vivo.
Vet.Diss. München
101. Wacker, A., 1973
Interferon und Antikörper - zwei sich ergänzende Abwehrsysteme bei einer Virusinfektion.
Dt.Ärzteblt., 20, 1339 - 1342
102. Walter, P., Schebitz, H., 1976
Wundheilung - Wundbehandlung.
Referat während der " Vortragsfolge über Krankheiten des Pferdes ". München

103. Wiesmann, E., 1974
Medizinische Mikrobiologie.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart
104. Yang, H.Ke, Monto, Ho, 1967
Characterization of Virus -
and Endotoxin-induced Inter-
ferons Obtained from the
Serum and Urine of Rabbits.
J.virol., 1, 883 - 890
105. Younger, J.S., and Stinebring,
W.R., 1965
Interferon appearance stimu-
lated by Endotoxin, bacteria,
or viruses in mice pretrea-
ted with Escherichia coli
endotoxin or infected with
Mycobacterium tuberculosis.
Nature, 208, 465 - 458
106. Zollinger, H.U., 1969
Pathologische Anatomie.
Verlag Georg Thieme , Stutt-
gart

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. A. Mayr möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes aufrichtig danken.

Für die intensive Betreuung und die großzügige Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas gilt mein Dank ebenfalls Herrn Professor Dr. Dr. h.c. A. Mayr.

Danken darf ich auch den Herrn Dr. Metzger und Dr. Schick (Institut für experimentelle Radiologie, Leiter: Prof. Dr. O. Messerschmidt) für die wertvolle Hilfe und Beratung bei den Bestrahlungen.

Ferner gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Institutes, die mich bei dieser Arbeit unterstützten.

Lebenslauf

Am 13. Januar 1948 wurde ich, Andreas Pospischil, als Sohn des Gustav Pospischil und seiner Ehefrau Magdalene, geborene Schmidt, in Wien geboren.

Nach 4 Volksschuljahren in München trat ich 1958 in das Alte Realgymnasium München (jetzt: Oskar von Miller Gymnasium) ein, wo ich 1968 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität München mit dem Studium der Biologie. Ab Sommersemester 1969 studierte ich an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München Veterinärmedizin. Im Sommer 1974 beendete ich das Studium mit dem Staatsexamen.

